Aus dem physiologischen Institut der Universität Bern.

Beiträge zur Physiologie der Drüsen.

XVI. Mitteilung.

Die innere Sekretion der Schilddrüse und die Bildung des inneren Sekretes unter dem Einfluss von Nervenreizung.

Von

Leon Asher und **Martin Flack.**

Mit 27 Textfiguren.



MÜNCHEN.

Sonderabdruck aus »Zeitschrift für Biologie«. Band LV.

Verlag von R. Oldenbourg.

[1910]





Beiträge zur Physiologie der Drüsen.

XVI. Mitteilung.[1])

Die innere Sekretion der Schilddrüse und die Bildung des inneren Sekretes unter dem Einflufs von Nervenreizung.

Von

Leon Asher und **Martin Flack.**

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Bern.)

(Mit 27 Textfiguren.)

Die Schilddrüse gilt ganz allgemein für eine Drüse mit innerer Sekretion. Dasjenige aber, was man strenggenommen postulieren mufs, um den Begriff einer Drüse mit innerer Sekretion richtigerweise hier anzuwenden, nämlich die Absonderung eines vermittelst des Blut- oder Lymphstromes an den übrigen Organismus abgegebenen Sekretes, entzog sich bisher des Nachweises. Was wir wissen, besteht in folgendem: Die vollständige Entfernung der Schilddrüse verursacht sehr schwere Störungen; das Zurücklassen eines kleinen Teiles der Drüse oder ihre Verpflanzung an gewisse Orte im Körper verhütet diese Störungen; auch die Eingabe von Schilddrüsensubstanz per os vermag mehr oder weniger vollkommen das Auftreten von Schädigungen infolge Schilddrüsensubstanz aufzuhalten. Als Gegenstücke hierzu stellen sich die Tatsachen dar, dafs Verfütterung von Schilddrüsensubstanz in gröfseren Mengen beim normalen Tiere pathologische

1) XI. bis XV. Mitteilung in Biochem. Zeitschr.

Erscheinungen hervorrufen, die denen ähneln, welche bei gewissen Formen hypertrophischer Schilddrüsen beobachtet werden, und dafs die operative Entfernung von Schilddrüsensubstanz in diesen Fällen eben diese Symptome zu bessern vermag. Alles dieses wird unzweifelhaft durch die Annahme einer inneren Sekretion gut erklärt. Trotzdem bleibt diese Erklärung eine Hypothese. Es bleiben immer noch andere Möglichkeiten, worunter wir zwei erwähnen möchten; es könnte die Schilddrüsensubstanz, wie die Entgiftungshypothese annimmt, erforderlich sein, um giftige Stoffwechselprodukte zu entgiften, sie könnte aber auch nötig sein, um eine andere normal im Blute vorkommende Substanz so umzuformen, dafs die umgeformte Substanz lebenswichtige Leistungen auszuführen imstande sei. Beide Vorstellungen verlangen nur einen Kontakt der betreffenden Stoffe mit Schilddrüsensubstanz irgendwo im Organismus, aber nicht notwendigerweise »innere Sekretion«.

Ganz streng nachgewiesen ist innere Sekretion nur von der Nebenniere. Hier ist die aus der Nebenniere erhältliche chemisch wohldefinierte Substanz Adrenalin mit Sicherheit durch das für dasselbe charakteristische, biologische Experiment im Blute nachweisbar, indem man entweder mit Hilfe der Meltzer-Ehrmannschen Methode an der Pupille oder der Kehrerschen Methode am Uterus oder Meyers Methode an überlebenden Gefäfsstreifen das Vorhandensein von Adrenalin konstatieren kann. Zu den Beweisen kann auch gerechnet werden, dafs, wie Strehl und Weifs[1]), Young und Lehmann[2]) gezeigt haben, die Eröffnung der Nebennierenvenen nach zeitweisem Verschlusse einen Anstieg des Blutdruckes, ähnlich dem nach intravenöser Adrenalininjektion, zur Folge hat. Für kein anderes Organ besitzen wir derartig sichere Kriterien der wahren inneren Sekretion. Selbst die geistreichen Versuche Forschbachs[3]) mit Hilfe der parabiotischen Vereinigung zweier Tiere beweisen vorderhand streng nur den grofsen Einflufs des in Beziehungstehens der Pankreasdrüse mit

1) Strehl u. Weifs, Pflügers Archiv 1901, Bd. 86 S. 107.
2) Young u. Lehmann, Journ. of Physiol. 1908, July 18.
3) J. Forschbach, Archiv f. exp. Pathol. u. Therap. 1909, Bd. 60.

dem Organismus, für echte innere Sekretion sind sie nur ein neuer und sehr verheifsungsvoller Wahrscheinlichkeitsbeweis.

Von einer ganz anderen Seite her kann man sich der Frage nach der inneren Sekretion nähern, wenn untersucht wird, welchen Einflufs das Nervensystem auf das betreffende Organ hat und ob sich morphologische und funktionelle Erscheinungen auffinden lassen, welche für einen echten Sekretionsvorgang sprechen. Dafs die feinere Struktur der Zellen der Schilddrüse durchaus den Drüsentypus besitzt, ist bekannt, und wir brauchen darauf nicht weiter einzugehen, ebensowenig darauf, dafs morphologisch zahlreiche Anzeichen eines Sekretionsvorganges beobachtet werden können. Was die Innervation anlangt, so haben die schönen Untersuchungen von Andersson[1]) insbesonders zu dem Ergebnis geführt, dafs, ganz wie bei der Speicheldrüse, eine Art der Innervation der Schilddrüsenzellen vorliegt, die vom Standpunkt des Morphologen als eine sekretorische bezeichnet werden mufs; die experimentelle Untersuchung ist weniger erfolgreich gewesen und den augenblicklichen Stand der Dinge fafst R. Metzner in seiner neuesten Darstellung[2]) in die Worte zusammen: »Jedoch sind eindeutige und gesicherte Wirkungen auf Reizung der die Schilddrüse, sowie die Epithelkörperchen versorgenden Nervenäste (vom N. laryngeus sup. und inf.) noch nicht bekannt.«

Dafs man nach den immerhin bemerkenswerte Fingerzeige enthaltenden Resultaten der Versuche von Katzenstein[3]) und Exner[4]) die Angelegenheit vonseiten der Physiologen hat ruhen lassen, mag unter anderem darin seine Ursache haben, dafs mehr und mehr die Auffassung sich Bahn gebrochen hat, dafs die Organe wie die Schilddrüse ihre Antriebe auf dem Blutwege vermittelst chemischer Sendboten, etwa Hormonen, erhalten. Solange man glaubt, sich bei dieser Annahme beruhigen zu können, wird das Bedürfnis fehlen, der Innervation nachzuforschen. Die von

1) O. Andersson, His Archiv f. Anat. 1894, S. 177.

2) R. Metzner, Innere Sekretion. Lehrbuch d. Physiol. von Zuntz u. Loewy, 1909, S. 622.

3) Katzenstein, Archiv f. Laryng. u. Rhin. Bd. 5 S. 285.

4) A. Exner, Pflügers Archiv 1897, Bd. 68 S. 100.

physiologischen Gesichtspunkten geleitete Morphologie pflegt aber ein guter Wegweiser zu sein. Mit Rücksicht vor allem auf die obengenannten Befunde von Andersson fühlten wir uns bewogen, einen neuen Versuch zu machen, einer etwaigen sekretorischen Innervation der Schilddrüse nachzugehen. Eine Anregung zu solcher Nachforschung liegt ferner in denjenigen Erfahrungen aus der Pathologie, welche von den Klinikern teilweise aus dem Einflufse des Nervensystems auf die Schilddrüse verständlich zu machen gesucht werden.

Die Schilddrüse bietet in mancher Hinsicht, verglichen mit anderen Drüsen mit innerer Sekretion, ungewöhnlich günstige Bedingungen zur experimentellen Untersuchung der etwaigen sekretorischen Innervation. Die zu ihr führenden beiden Nerven, die laryngei superiores und inferiores, versorgen aufser der Drüse selbst, nur noch Muskeln und Gefäfse. Es sind daher komplizierende Wirkungen auf andere Organe, welche die Beurteilung der Resultate trüben könnten, ausgeschlossen. Zudem tritt bei der Reizung der Laryngei, wie v. Cyon[1]) bewiesen hat, die Gefäfserweiterung in den Vordergrund; die störende Gefäfsverengerung, die bei Reizung etwa der Pankreasnerven unliebsam sich einmischt, läfst sich vermeiden. Schliefslich ist das Operationsfeld in einer Weise zugänglich, dafs bei einiger Vorsicht reflektorische Erregungen des zentralen Nervensystems vermeidbar sind.

Hiermit endigt aber dasjenige, was der Untersuchung günstig ist. Die grofse Schwierigkeit beginnt dabei, dafs es an einem Kriterium für die innere Sekretion fehlt, wie in der Einleitung ausgeführt wurde. Eine von der Schilddrüse in das Blut oder in die Lymphe sezernierte Substanz ist nicht nachweisbar. Man findet weder Oswalds Thyreoglobulin, noch Baumanns Jodothyrin im Blut und in der Lymphe. Carlson und Woelfel[2]) konnten in der Lymphe grofser Schilddrüsen auch kein Jod nachweisen und selbst Reid Hunts sehr empfindliche, biologische

1) E. v. Cyon, Pflügers Archiv 1898, Bd. 70 S. 126.

2) A. J. Carlson u. A. Woelfel, American Journ. of Physiol. 1910, vol. 26 p. 32.

Acetonitrilreaktion auf jodhaltige Schilddrüsensubstanz versagte in den Händen von Carlson und Woelfel bei Prüfung der Lymphe aus der Schilddrüse. Ob unsere analytischen Methoden nicht fein genug sind, oder ob die jodhaltigen Substanzen nicht das an den Organismus abgegebene Sekret sind, sei für den Augenblick dahingestellt. Das nächste Kriterium, an welches man sich halten würde, wäre experimenteller Natur, indem man die Frage aufzuwerfen hat: Läfst sich eine im akuten Experiment nachweisbare, auf Reizung der Schilddrüsennerven eintretende Erscheinung beobachten, aus welcher geschlossen werden kann, dafs die Reizung zur Abgabe eines Sekretes an den Organismus geführt hat?

Mit dieser Hauptfrage haben sich unsere nachfolgenden Untersuchungen beschäftigt. Gäbe es ein solches einwandfreies Kriterium, so wäre die Frage nach der Abhängigkeit der inneren Sekretion von Nervenerregung leicht gelöst. Aber, wie schon in der Einleitung angedeutet, ist die Existenz einer inneren Sekretion vorerst immer noch eine Hypothese, wenn auch eine Hypothese, die es schwer hält, nicht für gut beglaubigt zu halten, oder zum mindesten eine sehr kontroverse Annahme. Die Entdeckung des Jodothyrins durch Baumann erweckte allerdings die Hoffnung, dafs hierdurch die Erkenntnis der inneren Sekretion entscheidende Förderung erfahren würde, denn das Jodothyrin, beziehentlich auch dessen Muttersubstanz, das Thyreoglobulin, läfst sich, wenn es auch keine chemisch reine oder einheitliche Substanz ist, gut intravenös injizieren, wobei untersucht werden kann, ob Symptome auftreten, die eine momentan oder in wenigen Minuten erkennbare Funktion desselben kundtun.

Die Möglichkeit eines Nachweises etwaiger nervös beherrschter innerer Sekretion wäre bei den uns augenblicklich zur Verfügung stehenden Methoden gegeben durch eine leicht und rasch beobachtbare Veränderung bei der Reizung der zur Schilddrüse führenden Nerven, die in Übereinstimmung stünde mit dem, was sich ereignet, wenn das von uns als wirksam gehaltene Schilddrüsenprodukt intravenös injiziert wird. Es ist einleuchtend, dafs, wenn das zu untersuchende innere Sekret der Schilddrüse einen nur

langsam sich entwickelnden Erfolg hätte, der Nachweis seiner Bildung unter dem Einflufs von Nervenreizung schwerlich erbracht werden könnte.

Die bemerkenswerten Untersuchungen von v. Cyon[1]) machten mit einer Reihe sehr auffallender Wirkungen des Jodothyrins auf den Kreislauf und die Herznerven bekannt, die den Schlüssel zum Verständnis vieler Erscheinungen der Pathologie und der physiologischen Funktion der Schilddrüse zu enthalten schienen, und die sich sehr gut zur Prüfung des etwaigen Einflusses der Nerven auf die Schilddrüse verwenden lassen. Die Angaben von v. Cyon haben von einigen Seiten Bestätigung gefunden, von anderen Seiten aber sind seine Befunde negiert worden. Einen ausführlichen Bericht über den Stand der Frage hat O. v. Fürth in seinem Aufsatze »Die Beziehungen der Schilddrüse zum Zirkulationsapparat« im 8. Jahrgang der Ergebnisse der Physiologie gegeben und v. Cyon hält in seinem obengenannten neuen Werke auf Seite 108 unter Kritik der Arbeit von v. Fürth u. Schwarz seine Lehre aufrecht. Bei diesem Stand der Dinge kann man nicht sagen, dafs die Kenntnis des Jodothyrins zu einem allgemein anerkannten Wissen über seine Leistungsfähigkeit auf Kreislauf und Nervensystem gediehen sei. Gesicherter sind die Wirkungen desselben auf die Stoffwechselvorgänge, die sich aber nicht zur Entscheidung der Innervationsfrage eignen.

Ein Anhaltspunkt mehr direkter Art für die innere Sekretion der Schilddrüse haben Asher u. Barbéra[2]) geliefert, dadurch, dafs sie zeigten, dafs die intraarterielle Injektion von Lymphe, die überwiegend aus einem Struma stammte, die ähnlichen kardialen Symptome machte, wie sie bei Morbus Basedowii beobachtet werden. Wenn Carlson und Woelfel[3]) diese Erscheinungen nicht beobachten konnten, mag das daran gelegen haben, dafs sie intravenös und nicht, wie Asher und Barbéra, intraarteriell

1) E. v. Cyon, Pflügers Arch. f. Physiol. 1898, Bd. 70 S. 126 und »Die Gefäfsdrüsen als regulatorische Schutzorgane des Zentralnervensystems.« Berlin 1910, Jul. Springer.

2) Asher u. Barbéra, Zeitschr. f. Biol. 1897, S. 154.

3) a. a. O.

und hirnwärts injizierten, wodurch die wirksame Substanz konzentrierter und direkter an empfindliche nervöse Zentren gelangt. Aus mannigfachen Gründen eignete sich jedoch das besprochene Phänomen nicht dazu, für die von uns gewollte Untersuchung benutzt zu werden.

Angesichts dieser Schwierigkeiten mufsten wir uns dazu entschliefsen, ein zwar durchaus kontroverses, aber leicht prüfbares Kriterium anzuwenden, nämlich die von Cyon aus seinen Versuchen gefolgerte gesteigerte Erregbarkeit des Depressors durch die wirksame Substanz der Schilddrüse. Die Überlegung, welche wir zugrunde legten, war die folgende: Erstens, falls die Schilddrüse unter dem Einflufs von sekretorischen Nerven steht, wird sie bei deren Reizung ihr Sekret an den Organismus abgeben; zweitens, falls die Angabe von Cyon und einigen Nachprüfern richtig ist, wird demnach während der Reizung der Schilddrüsennerven eine erhöhte Erregbarkeit des Nervus depressor eintreten. Das Gelingen der Durchführung dieser Versuchsidee würde sowohl den Nachweis der Wirkung eines inneren Sekrets der Schilddrüse, sowie die Bildung desselben unter dem Einflusse der Nerven liefern.

Noch ein zweites Kriterium für die Schilddrüsentätigkeit haben wir bei unseren Untersuchungen herangezogen, nämlich die neuerdings vielfach erörterte, angebliche Beziehung zwischen Schilddrüse und Nebenniere. Eppinger, Falta und Rudinger[1]) haben auf Grund ihrer interessanten Stoffwechselversuche die Ansicht ausgesprochen, dafs Schilddrüse und Nebenniere sich gegenseitig in ihrer Funktion fördern. Auch die Untersuchungen von F. Kraus und Friedenthal[2]) haben Beziehungen zwischen Schilddrüse und Nebenniere aufgedeckt, die Beachtung verdienen. Mit Rücksicht hierauf formulieren wir als weitere Versuchsidee das folgende: Ist während Reizung der zur Schilddrüse führenden Nerven der Erfolg einer Adrenalininjektion ein anderer als ohne diese Reizung?

---

1) H. Eppinger, W. Falta u. C. Rudinger, Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Bd. 66 S. 1.

2) F. Kraus u. H. Friedenthal, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 38.

Diese kurze Skizze der beiden unseren Experimenten zugrunde liegenden Versuchsideen, wie sie sich nach orientierenden Vorversuchen gestalteten, genügt zur Einleitung. Auf die Einzelheiten, die der Erörterung bedürfen, kommen wir in den speziellen Teilen.

Methodik.

Unsere Versuche wurden an Kaninchen, Katzen und Hunden angestellt. Kaninchen erwiesen sich hierzu bei weitem am geeignetsten; für die Depressorversuche kommen sie ausschliefslich in Betracht. Kaninchen und Hunde bekamen eine subkutane Morphiuminjektion und wurden während der Dauer des Versuches durch Äther in Narkose erhalten. Bei den Katzen verwandten wir Äther, Chloroform, Mischung von Äther und Chloroform und mehrfach Äther und Urethan. Mit Urethan haben wir einige Male keine befriedigenden Erfahrungen gemacht, indem plötzlich, ohne ersichtlichen Grund, ein gefahrbringender Tonusfall in den Unterleibsgefäfsen eintrat. Es könnte überflüfsig erscheinen, wegen der Narkose Worte zu verlieren; trotzdem müssen wir bei ihr verweilen, um zu betonen, dafs eine tadellose Narkose bei den Versuchen wie den nachfolgenden eine unumgängliche Notwendigkeit ist. Wo es sich darum handelt, Unterschiede im Blutdrucke oder gar Erregbarkeitsunterschiede von Nerven, insbesondere solchen, die zentralwärts erregen, zu beobachten, mufs die Narkose eine derartige sein, dafs ausschliefslich der geplante Versuchseingriff einen Einflufs auf die genannten beiden Versuchsvariabeln hat. Speziell beim Kaninchen, aber auch bei den anderen Tieren, kann man Phasen der Narkose beobachten, wo Schritte durch das Zimmer, Geräusche und vor allem gewisse unvermeidliche mechanische Manipulationen bei den Versuchseingriffen an dem sonst ruhig daliegenden Tiere Schwankungen des Blutdruckes, folglich auch Erregbarkeitsschwankungen im Zentralnervensystem verursachen. Es kann sich leicht ereignen, dafs jedesmal während einer Nervenreizung oder während einer intravenösen Injektion der gleiche Effekt eintritt, gar nicht infolge dieser beiden Faktoren, sondern deshalb, weil jedesmal die

gleiche nicht zur Sache gehörige Manipulation am Tiere gleichzeitig stattfand. Es ist ratsam, in jedem einzelnen Fall sein Augenmerk auf diesen Punkt zu richten und zu kontrollieren. Die Narkose mufs ferner während vergleichender Versuchseingriffe gleichmäfsig tief sein; denn wenn die Narkose nicht gleichmäfsig tief ist, werden die Eingriffe entweder bei andauernd auf- oder absteigender Erregbarkeit der lebendigen Gebilde angestellt. Es ist Sache der Übung, eine Narkose aufrecht zu erhalten, die gleichmäfsig tief ist, und dabei doch die gefährliche Klippe zu grofser Tiefe vermeidet. Bei Aufschreibung des Blutdruckes hat man an dem Verhalten desselben einen guten Mafsstab. Bei guter Narkose haben selbst kleine, konstante Unterschiede eine grofse Bedeutung, während bei nicht guter Narkose selbst grofsen Unterschieden gegenüber ein kritisches Mifstrauen am Platze ist.

Die Nervi laryngei sup. wurden in ihrer ganzen Länge vom Abgange aus dem Vagus bis zum Eintritt in den Kehlkopf freigelegt und die Abgangsstelle der Wurzel zum N. depressor festgestellt. Dicht peripheriewärts davon, mit sorgfältiger Schonung des Depressors wurden die Laryngei sup. durchschnitten und mit einem langen Faden abgebunden. Die N. laryngei infer. wurden tief unten an der Thoraxapertur aufgesucht, eine kurze Strecke weit vom Ösophagus freipräpariert, durchschnitten und die peripheren Enden abgebunden. Die Nerven kamen entweder in Glasröhrenelektroden von Gotch, beziehentlich ähnlich konstruierte von Asher, oder in die Ludwigschen Hartgummielektroden. Die Elektroden wurden aus den tierischen Teilen herausgehoben und mit Fäden an einem horizontalen, in einem Stativ befestigten Glasstab angeschlungen. Hierdurch waren Stromschleifen auf irgendwelche andere Teile ausgeschlossen. Die Nervi depressores wurden in bekannter Weise präpariert, abgebunden und durchschnitten. Behufs Reizung wurde der Nerv jedesmal aus dem Wundspalt auf gut mit Kochsalzlösung angefeuchtete Platinhandelektroden aufgelagert und nach stattgehabter Reizung wieder in den Wundspalt zurückgelagert.

Die Reizungen mufsten bei den Vergleichungen auf genau die gleiche Weise ausgeführt werden. Zu diesem Zwecke wurde erstens in beiden Fällen genau die gleiche Zeit gereizt, was dadurch bewerkstelligt wurde, dafs während der gleichen Anzahl Schläge eines laut markierenden Sekundenmetronoms gereizt wurde. Zweitens wurde Sorge getragen, möglichst dieselbe Stelle des Nerven auf die Elektrode zu legen. Schliefslich wurde der Induktionsschlitten von einem stets frisch aufgeladenen Akku-

mulator gespeist. Auf das zeitliche Moment möchten wir Nachdruck legen; in vielen einschlägigen Arbeiten vermifsten wir hierüber eine Angabe. Über die Reizung der Drüsennerven ist nichts besonders zu bemerken.

Der Blutdruck wurde in denjenigen Versuchen, wo der Erfolg der Nervenreizung auf die Schilddrüsennerven geprüft werden sollte, von der Art. femoralis aus geschrieben, um nicht infolge Benutzung der Karotis die Blutversorgung der Schilddrüse zu stören.

In die Arterie kam eine T förmige Kanüle zum beliebigen Entfernen der Gerinnsel während der langdauernden Versuche. Bei Kaninchen und Hunden verwandten wir als gerinnungshemmende Flüssigkeit 28 proz. Magnesiumsulfatlösung, bei Katzen bewährte sich am meisten die in Langendorffs physiologischer Graphik angegebene Sodalösung. Auf das berufste Kymographion schrieb unter der Quecksilbermanometerkurve der Jaquetsche Sekundenschreiber die Zeit auf.

Die intravenösen Injektionen fanden entweder in die Vena cruralis oder in einen Zweig der Ven. jugularis statt. Da wo es sich, wie bei den Adrenalinversuchen, um Vergleiche handelte, wurde die Injektion zeitlich mit Hilfe des soeben genannten Metronoms geregelt.

Die Wirkung der Reizung der Schilddrüsennerven auf Blutdruck und Pulszahl.

Ehe untersucht werden soll, wie sich die Erregbarkeit des N. depressor etwa ändere, wenn die zur Schilddrüse gehenden Nerven gereizt werden, mufs festgestellt werden, ob die Reizung der Schilddrüsennerven ohne weiteren Eingriff irgendeinen Einflufs auf den Blutdruck ausübt. Um es vorauszuschicken, sei gleich gesagt, dafs die Reizung der N. laryngei sup. und infer. in der von uns geübten Weise keine Änderung weder des Blutdruckes noch der Pulszahl hervorbrachte.

In jedem Falle dieser negativen Resultate mufste die Versicherung erworben werden, dafs die gereizten Nerven wirklich einen Einflufs auf die Schilddrüse ausübten. Wir besitzen hierzu ein Mittel in der Besichtigung der Gefäfse der Schilddrüse. Wir beobachteten in jedem einzelnen Versuche ein oder

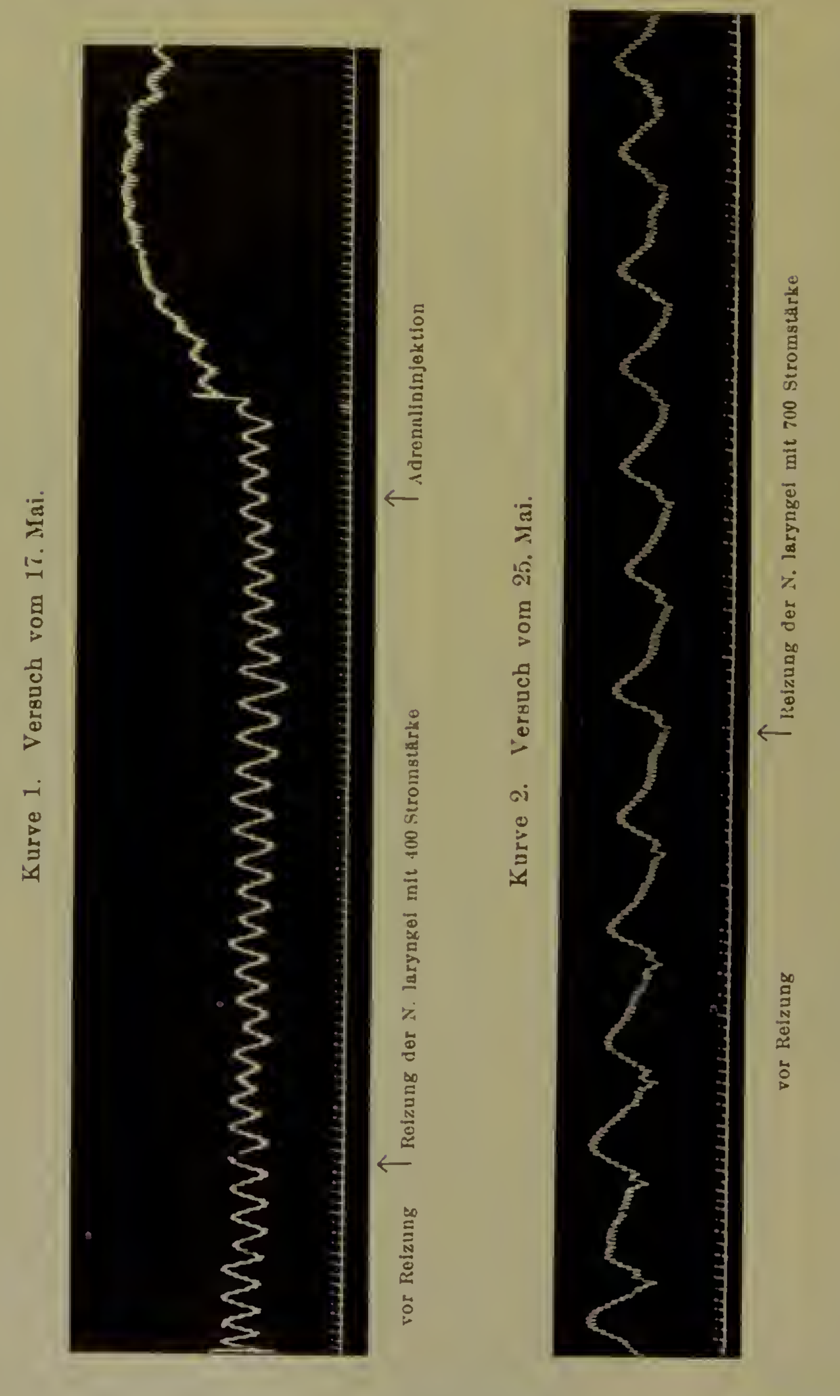
zweimal die Gefäſse der Schilddrüse und überzeugten uns durch die Erweiterung der Gefäſse, durch das Röterwerden des ganzen Organes und durch das namentlich bei Lupenvergröſserung manchmal sehr deutlich erkennbare Pulsieren der Gefäſse, von der Wirksamkeit des Reizes auf die Schilddrüsennerven. Abgesehen von der Gelegenheit dieser Beobachtungen blieben die Schilddrüsen bedeckt und möglichst ungestört. Von den in Betracht kommenden Nerven erwiesen sich die N. laryngei superiores bei den von uns angewandten Stromstärken stets als Gefäſserweiterer, während die Reizung der laryngei inferiores öfters keine Gefäſserweiterungen zu erzielen vermochte. Im Verlaufe dieser Arbeit wird sich noch Gelegenheit geben, auf die Komplikationen hinzuweisen, welche gerade bei der Reizung der laryng. inf. entstanden.

Um die Einfluſslosigkeit der Reizung der Schilddrüsennerven zu illustrieren, folgen zunächst zwei Kurven, die vom Kaninchen stammen. Kurve 1 (aus einem Versuch vom 17. Mai) zeigt, wie eine Reizung der laryngei sup. mit einer Reizstärke von 400, die sich über eine Minute erstreckt, absolut keine Veränderung am Blutdruck erzeugt; die nachfolgende Adrenalininjektion erhöht prompt den Blutdruck. Kurve 2 (aus einem Versuch vom 25. Mai) zeigt erst eine längere Periode ohne, dann eine nachfolgende Periode mit Reizung der laryngei sup. (500 Stromstärke); in beiden Perioden bleibt der Blutdruck und die Pulszahl konstant. Einige nähere Zahlenangaben für die Pulszahl aus diesem Versuche gibt Tabelle 1.

Tabelle I.

Versuch vom 25. Mai 1910. Kaninchen.

Nr. 1		Nr. 2		Nr. 3	
Reizung	Pulszahl in 35 Sek.	Reizung	Pulszahl in 25 Sek.	Reizung	Pulszahl in 60 Sek.
keine . . .	83	keine . . .	72	keine . . .	165
Laryngeusreizung . 500 Stromst.	82	Laryngeusreizung . . 500 Stromst.	72	Laryngeusreizung . 700 Stromst.	167
nach der Reizung . . .	82	nach der Reizung . . .	72	nach der Reizung . . .	167



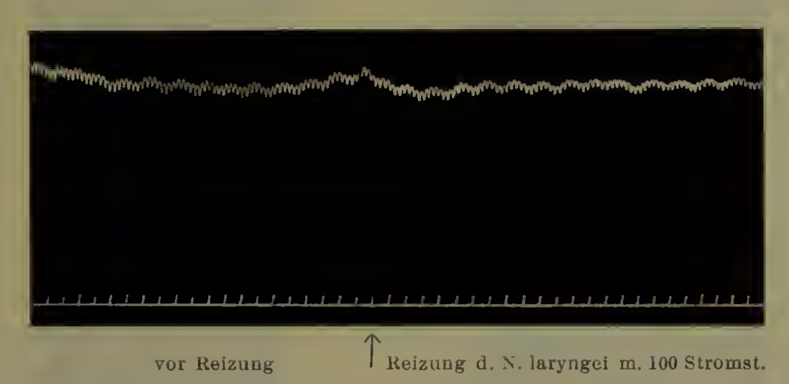
In beiden Versuchen wurde die anderweitige Wirksamkeit der Nervenreizung erwiesen durch die Gefäſserweiterung, insbe-

sondere aber dadurch, daſs die später zu beschreibenden Kriterien der inneren Sekretion der Schilddrüse in denselben sehr gut nachweisbar waren.

Die Katze hat, wie aus den Versuchen von v. Fürth und Schwarz[1]) hervorging, eine besondere Empfindlichkeit für Jodothyrin. Um so interessanter war es uns zu beobachten, daſs auch bei der Katze die protrahierte Reizung der Schilddrüsennerven keine Wirkung auf Blutdruck und Pulszahl äuſserte.

Kurve 3, 4, 5, 6a und 6b stammen aus vier verschiedenen Versuchen an der Katze. Die angewandten Reizstärken beliefen sich von 300 bis auf 1000 Stromstärken; ein Einfluſs ist in keiner Kurve erkennbar.

Kurve 3. Versuch vom 1. Juni.



vor Reizung ↑ Reizung d. N. laryngei m. 100 Stromst.

In der nachfolgenden Tabelle II sind vergleichsweise einige Pulszählungen ohne und mit Schilddrüsenreizung wiedergegeben.

Tabelle II.

Katze. 1. Juni 1910. Morphium. Äther-Chloroformnarkose.

Nr. 4a		Nr. 4b		Nr. 4c		Nr. 5		
Reizung	Pulszahl i. 20 Sek.	Reizung	Pulszahl i. 20 Sek.	Reizung	Pulszahl i. 25 Sek.	Reizung	Pulszahl i. 15 Sek.	
vor	51	vor	89	vor	58	vor	40	Blutdruck konstant
während Reizung des linken Laryng. sup. 25 Sek. lang, Reizstärke 100 .	51	während Reizung d. rechten Laryng. sup. 29 Sek. lang, Stromstärke 100 .	90	während Reizung d. rechten Laryng. sup. 47 Sek. lang, Stromstärke 200 .	57	während Reizung des Laryng. sup. u. inf. Stromstärke 200 .	40	
nach . . .	50	nach . . .	86	nach . . .	57	nach . . .	39	

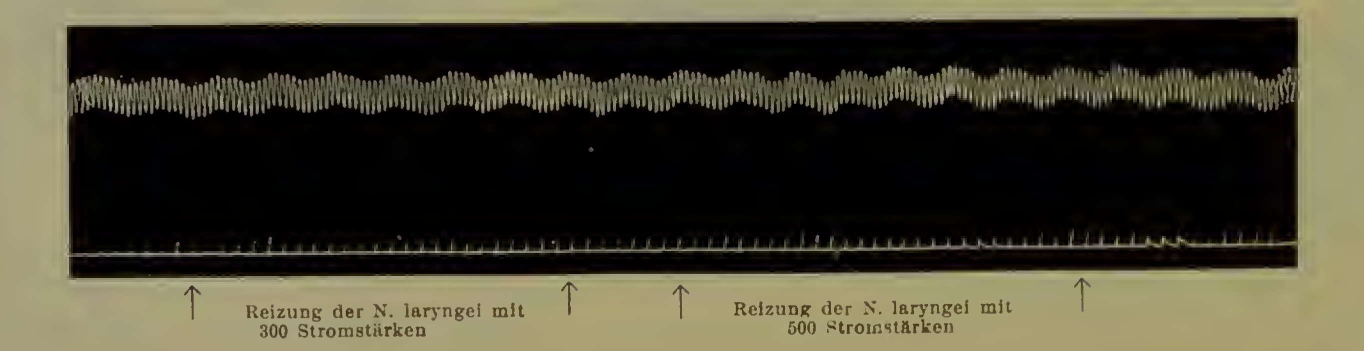
1) a. a. O.

Kurve 4. Versuch vom 4. Juni.

vor Reizung

Reizung der N. laryngei mit 200 Stromstärken

Kurve 5. Versuch vom 7. Juni.



Reizung der N. laryngei mit 300 Stromstärken

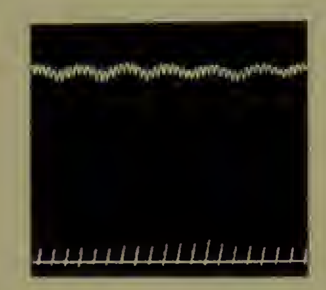
Reizung der N. laryngei mit 500 Stromstärken

Kurve 5a.



vor Reizung

Kurve 5b.



während Reizung der N. laryngei mit 1000 Stromstärke

Auch in diesen Versuchen liefs sich die sonstige Wirksamkeit der Schilddrüsennerven in der Gefäfserweiterung und zum Teil auf andere Weise kontrollieren. Anläfslich der späteren Versuchsresultate wird noch Gelegenheit sein, manche weitere Beispiele für die Einflufslosigkeit der Reizung der Schilddrüsennerven auf Blutdruck und Pulszahl zu bringen. Für die Technik unserer Versuche hat dies negative Resultat den hohen Wert eines Beweises, dafs die Isolierung der Schilddrüsennerven eine genügende war, um reflektorische Beeinflussung des Zentralnervensystems auszuschliefsen. Hierfür ist der Blutdruck ein guter Indikator.

Da wir in den nachfolgenden Teilen dieser Arbeit den Nachweis einer inneren Sekretion der Schilddrüse und die Bildung derselben unter dem Einflufs der Nervenreizung liefern werden, ist es überflüssig, die vorstehenden Ergebnisse aus der Möglichkeit abzuleiten, dafs es keine Abhängigkeit der inneren Sekretion der Schilddrüse oder gar überhaupt keine innere Sekretion gäbe. Es mufs daher an andere Möglichkeiten der Erklärung gedacht werden. Die auf Grund unserer späteren Erfahrungen nächstliegendste Erklärung ist die, dafs zum Nachweis der inneren Sekretion ein passendes Reagenz gehört, dafs sie sich erst offenbaren kann, wenn derjenige natürliche oder künstlich herbeigeführte Vorgang, in den sie eingreift, geboten wird. Solange man nur den Blutdruck und den Herzschlag als solchen beobachtet, hat man eben keinen solchen Vorgang, wenigstens nicht, solange nicht mehr Sekret gebildet wird, als die Reizung der Schilddrüsen-

nerven während einer Periode von 1—2 Minuten liefern kann. Eine andere Möglichkeit, an die auch gedacht werden kann, ist, dafs unter rein physiologischen Bedingungen ein Sekret gebildet wird, dessen Bestandteile in ihren Wirkungen auf Blutdruck und Pulszahl sich aufheben. Schliefslich wäre es denkbar, dafs unter physiologischen Bedingungen das Sekret auf Blutdruck und Pulszahl solange nicht wirken kann als kompensatorische Einrichtungen vorhanden sind. Einen solchen kompensierenden Mechanismus werden wir später kennen lernen.

Das Verhalten der Erregbarkeit des N. depressor während Reizung der Schilddrüsennerven.

Prüfungen der Erregbarkeit des N. depressor erfordern die Berücksichtigung einiger technisch wichtiger Punkte. Was die Methodik anlangt, so war oben alles wesentliche angegeben; hier bedarf es deshalb nur einiger Ergänzungen über das Verhalten der einzelnen Tiere und der einzelnen Nerven. Es ist richtig, wie z. B. von Cyon angibt, dafs man gelegentlich Kaninchen in Bern antrifft, bei denen entweder beide oder nur ein Depressor schlecht erregbar sind. Ob diese Variabilität der Erregbarkeit nicht auch anderwärts vorkommt, vermögen wir nicht anzugeben. Übrigens ist nach unseren Erfahrungen eine wirklich schlechte Erregbarkeit der Depressoren beim Kaninchen eine nur gelegentliche Ausnahme. Solche Tiere, die beiderseits schlechte Depressorerregbarkeit haben, sind für die nachfolgenden Versuche nicht zu gebrauchen. Am besten eignen sich solche Tiere, deren N. depressor mit so aufserordentlich schwachen Strömen wie 30 bis 100 Stromstärke des nach Kronecker geeichten Induktionsschlittens prompt reagieren. Alle unsere beweisenden Versuche sind in diesem Reizintervalle angestellt. Wir gingen so vor, dafs wir von oben oder von unten kommend etwa in der Gegend der Schwelle eine Reizstärke ausfindig machten, welche eine merkliche Drucksenkung hervorrief. Wir betonen ausdrücklich, dafs es nicht die absolute Schwelle war und diese ist auch nicht ratsam, sondern ein wenig oberhalb der Schwelle. In dieser Gegend erhält man bei sorgfältigem Arbeiten eine erstaunliche Konstanz

der Drucksenkung selbst bei mehrfacher Reizung und während einer längeren Versuchsperiode. Anders verhält es sich, wenn man gröfsere Stromstärken zur Reizung anwendet. Es stellen sich bei Anwendung der gröfseren Stromstärken nach unseren Beobachtungen einige merkwürdige Erscheinungen ein. Erstens gelingt es nicht, bei den stärkeren Reizen einen konstanten Effekt mit Sicherheit zu erzielen. Zweitens wächst die Gröfse der Drucksenkung durchaus nicht entsprechend dem Ansteigen der Reizstärke, und umgekehrt wird beim Heruntergehen der Reizstärke durchaus nicht dementsprechend die erzielte Drucksenkung geringer. Die letztere Tatsache ist methodisch sehr wichtig; denn sie verbietet oder erschwert es, als Kriterium der Erregbarkeit des N. depressor die wechselnden Stromstärken zu wählen, mit denen man einen bestimmten Effekt erreicht. Vielmehr hat es sich herausgestellt, dafs man die bei ein und demselben möglichst schwachen Reize eintretenden Unterschiede der Drucksenkung als zuverlässiges Prüfmittel zu benutzen hat.

Die verwickelten Beziehungen zwischen Änderungen der Reizstärke und Änderungen des Erfolges bei Depressorreizung mögen von den komplizierten Innervationsverhältnissen des Depressor herrühren. Denn wir wissen durch Asher[1]), und insbesondere durch Baylifs, dafs der N. depressor nicht allein den Tonus der Vasokonstriktoren herabsetzt, sondern gleichzeitig mit dieser Hemmungswirkung die Vasodilatatoren reflektorisch erregt. Es ist nicht unwahrscheinlich, dafs die Erregbarkeitsänderungen des Vasokonstriktoren und Vasodilatatoren-Zentralapparates nicht beide denselben Zusammenhang mit Änderungen der Reizstärke besitzen. Ein Bedenken gegen die gröfseren Stromstärken liegt auch darin gegeben, dafs die starken Erregungen Gelegenheit haben, im Zentrum zu irradiieren, was weitere Komplikationen schafft. Schliefslich ist, seitdem Baylifs[3]) die wichtige Entdeckung gemacht hat, dafs Strychninvergiftung eine Umkehr

1) L. Asher, Zeitschr. f. Biol. 1909, Bd. 52 S. 288.

2) W. M. Baylifs, Proc. Roy. Soc. Biol. 1908, vol. 80 und Journ. of Physiol. 1908, vol. 37 p. 264.

3) a. a. O.

der normalen Depressorwirkung verursacht, nicht ausgeschlossen, dafs der Übergang von schwächeren zu starken Reizen zugleich auch eine Komponente in der Richtung der umgekehrten Wirkung zur Folge hat. Diese Verhältnisse bedürfen noch der Aufklärung; soviel scheint uns aber sicher, dafs Änderungen der Reizstärke nicht allein quantitative, sondern auch qualitative Verschiedenheiten des Effektes bedingen können.

Es ist nicht leicht, eine genauere Angabe über dasjenige zu machen, was unter schwachen und starken Reizen für den Depressor verstanden werden soll. Doch möchten wir die obere Grenze für schwache Reize bei etwa 200 Stromstärke des nach Kronecker geeichten Schlittens setzen. Bei der hohen Empfindlichkeit eines sorgfältig behandelten N. depressor gegen Reiz müssen höhere Stromstärken mit Mifstrauen betrachtet werden.

In den nachfolgenden Versuchsbeispielen aus unseren Protokollen finden sich die Ergebnisse der Depressorreizung je paarweise angeordnet. Denn es wurde stets eine alleinige Reizung des N. depressor gemacht und die Blutdrucksenkung beobachtet, sodann nach Wiederherstellung des ursprünglichen Blutdruckes oder der Einstellung des Blutdruckes auf einen konstanten Wert die Reizung der Schilddrüsennerven vorgenommen. Nachdem dieselbe 60—120 Sekunden gedauert hatte, wurde bei Andauer der Reizung der Schilddrüsennerven erneut der N. depressor mit der gleichen Reizstärke und der gleichen Reizdauer gereizt. Durch dieses zeitliche Nebeneinanderstehen der mit-

Tabelle III.

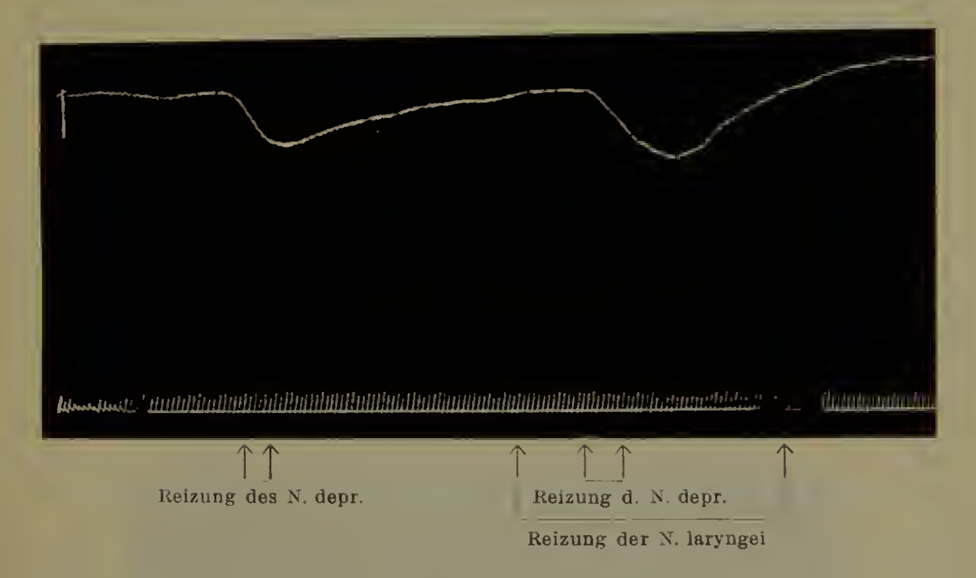
Kaninchen. Äthernarkose. Versuch vom 29. April.
Blutdruck von Art. femoral. Beide N. laryngei sup. auf Elektroden.

Nervenreizung	Nr. 6			Nr. 7		
	Reizstärke	Dauer Sek.	Arterielle Drucksenkung in mm Hg	Reizstärke	Dauer Sek.	Arterielle Drucksenkung in mm Hg
N. depressor allein .	100	10	12	200	10	6
N. laryngei sup. allein	300	—	k. Wirkung	300	—	k. Wirkung
{ N. laryngei sup. . .	300	—	—	300	—	—
{ N. depressor . . .	100	10	15	200	10	13

Nr. 8

Nervenreizung	Reizstärke	Dauer	Arterielle Drucksenkung in mm Hg
N. laryngei allein	300	—	keine Wirkung
{ N. laryngei	300	—	—
{ N. depressor	100	10	15
N. depressor allein	100	10	4
{ N. laryngei sup.	300	—	—
{ N. depressor	100	10	24
N. depressor allein	100	10	2
» » »	200	10	3—4
» » »	300	10	4—5
{ N. laryngei sup.	300	—	—
{ N. depressor	300	10	13
N. depressor allein	300	10	5

Kurve 6. Versuch vom 29. April.



einander zu vergleichenden Depressorerregbarkeit wurde erreicht, dafs anderweitige Schwankungen der Erregbarkeit ausgeschlossen wurden und etwaige Änderungen nur herrühren konnten von den Folgen der gleichzeitigen Reizung der Schilddrüsennerven.

Dieser Versuch, einer unserer ersten, zeigt sehr deutlich, dafs jedesmal, wenn der N. depressor nach voraufgegangener und gleichzeitig andauernden N. laryngei-Reizung gereizt wird,

die arterielle Drucksenkung gröfser ist als bei alleiniger N. depressor-Reizung. Ferner bemerkten wir, dafs die alleinige Reizung der N. laryngei sup. keinen Effekt auf den Blutdruck hatte. Da aber im Anfang unsere Technik nicht so ausgebildet war, wie nachher, haben wir mehrfache Reizungen hintereinander gemacht, und daher erklärten sich wohl die Schwankungen der einzelnen Nummern untereinander. Nervenermüdung spielt bei den Versuchen eine grofse Rolle. Hinsichtlich des N. depressor lernten wir dieselbe vollständig beherrschen.

Kurve 6 (Seite 101) giebt zwei dicht aufeinanderfolgende Reizungen des Depressor wieder, aus der die gröfsere Blutdrucksenkung während gleichzeitiger Reizung der N. laryngei sup. sichtbar ist.

Tabelle IV.

Kaninchen. Äthernarkose. Versuch vom 2. Mai.

Blutdruck von Art. femoral. Beide N. laryngei auf Elektroden.

Nervenreizung	Nr. 9			Nr. 10 (1/2 Std. später)			Nr. 11		
	Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Art. Drucksenkung in mm Hg	Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Art. Drucksenkung in mm Hg	Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Art. Drucksenkung in mm Hg
N. depressor allein .	50	10	28	200	10	14	500	10	4
{ N. laryngei sup. .	—	—	—	—	—	—	—	—	—
{ N. depressor . . .	50	10	33	200	10	26	500	10	24

Kurve 7. Versuch vom 2. Mai.

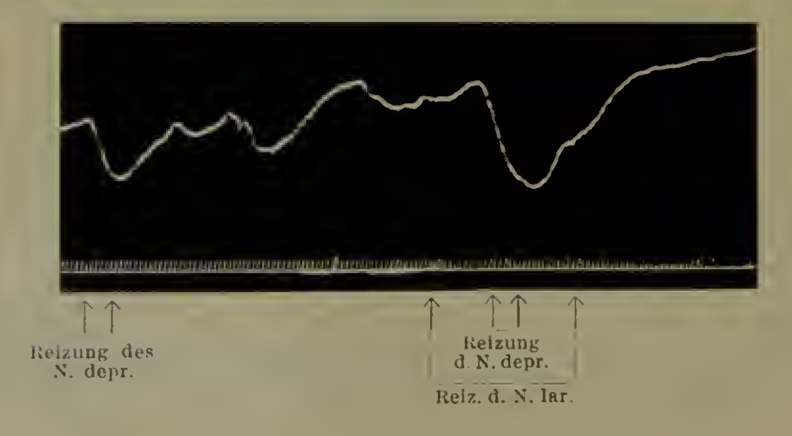


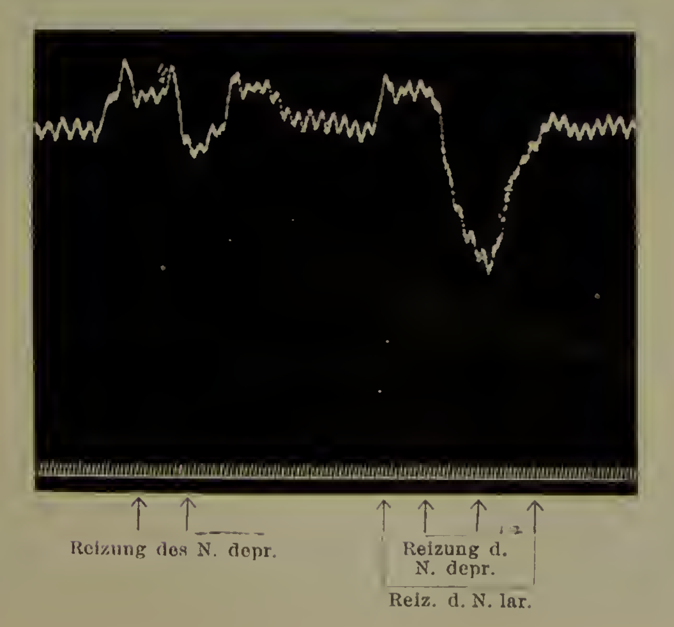
Tabelle V.

Kaninchen. Morphiumäthernarkose. Versuch vom 6. Mai.
Blutdruck von Art. femoral. Beide N. laryngei sup.

Nervenreizung	Nr. 12			Nr. 13			Nr. 14		
	Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Art. Drucksteigerung in mm Hg	Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Art. Drucksteigerung in mm Hg	Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Art. Drucksteigerung in mm Hg
N. depressor allein .	50	10	10	50	10	24	30	10	18
{ N. laryngei sup. .	600	—	—	500	—	—	450	—	—
{ N. depressor . . .	50	10	13	50	10	34	30	10	21

Nervenreizung	Nr. 15 (¼ Stunde später)			Nr. 16 (erheblich später)		
	Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Art. Drucksteigerung in mm Hg	Reizstärke	Reizdauer in Sek	Art, Drucksteigerung in mm Hg
N. depressor allein .	30	10	20	30	10	22
{ N. laryngei . . .	450	—	—	—	—	—
{ N. depressor . . .	30	10	44	30	10	26

Kurve 8. Versuch vom 6. Mai.



Die zu den Tabellen IV und V gehörigen Kurven 7 und 8 geben je ein Beispiel, wo nebeneinander die beiden zu vergleichenden Depressorreizungen folgen. Man sieht beide Male, dafs während der Laryngeusreizung der Depressoreffekt gröfser ist und länger andauert. Diese längere Dauer kann öfters beobachtet werden, doch scheint sie nicht regelmäfsig zu sein. Die Reizung der N. laryngei findet hier, wie in allen unseren Versuchen, länger als die Depressorreizung statt. In Kurve 7 ist zwischen den beiden Reizungen eine kleine Störung eingetreten, die aber auf das Hauptresultat keinen Einflufs hat; Kurve 8 gibt ein Beispiel von sehr markant vergröfserter Depressorwirkung während Reizung der Schilddrüsennerven; dabei beträgt die Reizstärke des Depressors nur 30.

Mit einer Ausnahme folgt in den Versuchen der Tabellen IV und V stets die gemeinschaftliche Reizung derjenigen des Depressors allein nach. Das geschah aus dem Grunde, um bei umgekehrtem Verfahren den etwaigen Einwand auszuschliefsen, dafs die zweite Depressorreizung unter einer infolge der ersten Erregung zurückbleibenden Ermüdung leide. A fortiori ist die Beweiskraft unserer Anordnung um so gröfser.

Tabelle VI.

Kaninchen. Äther-, Urethan-Scopolaminnarkose. Versuch vom 11. Mai. Präparation wie vorher.

Nervenreizung	Nr. 17			Nr. 18			Nr. 19		
	Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Art. Drucksenkung in mm Hg	Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Art. Drucksenkung in mm Hg	Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Art. Drucksenkung in mm Hg
N. depressor allein .	30	10	24	30	10	30	25	10	24
{ N. laryngei sup. .	200	—	—	400	—	—	400	—	—
{ N. depressor . . .	30	10	40	30	10	39	25	—	33

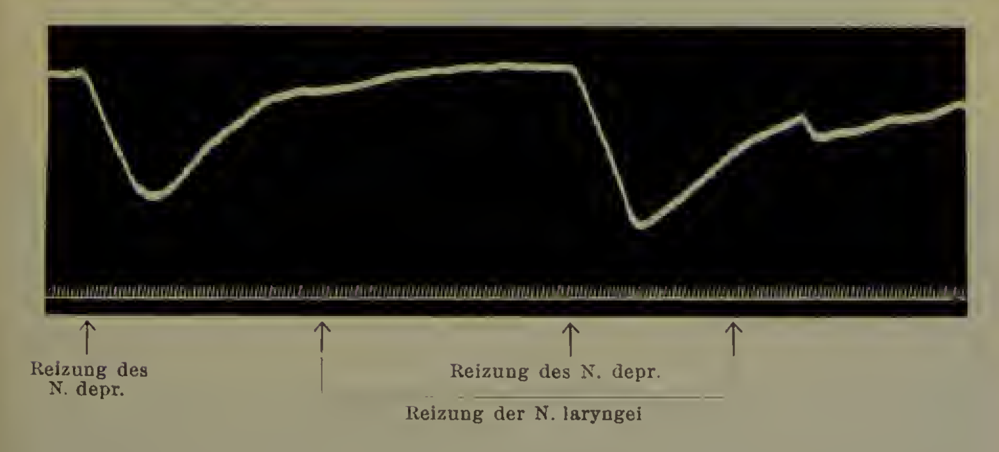
Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe nebst den beiden dazugehörigen Kurvenbeispielen Nr. 9a und 9b veranschaulichen in ungemein klarer und überzeugender Weise die Tatsache, dafs während Reizung der Schilddrüsennerven die Erregbarkeit des

Depressors eine wesentlich gröfsere ist als ohne diese Reizung. Es sei darauf hingewiesen, mit wie schwachen Strömen der N. depressor in dieser Versuchsreihe gereizt wird. Der Zuwachs des

Kurve 9a. Versuch vom 11. Mai.



Kurve 9b. Versuch vom 11. Mai.



Effektes der Depressorreizung während der Reizung der Schilddrüsennerven beträgt zwischen 30 bis 67 %.

Die Kurven 9 a und 9 b lassen auch die schon vorhin erwähnte Tatsache erkennen, dafs auch die zeitliche Dauer der Depressorwirkung während Reizung der Schilddrüsennerven gröfser ist.

In der nachfolgenden Tabelle bringen wir eine weitere Reihe von Beispielen von nicht geringerer Beweiskraft.

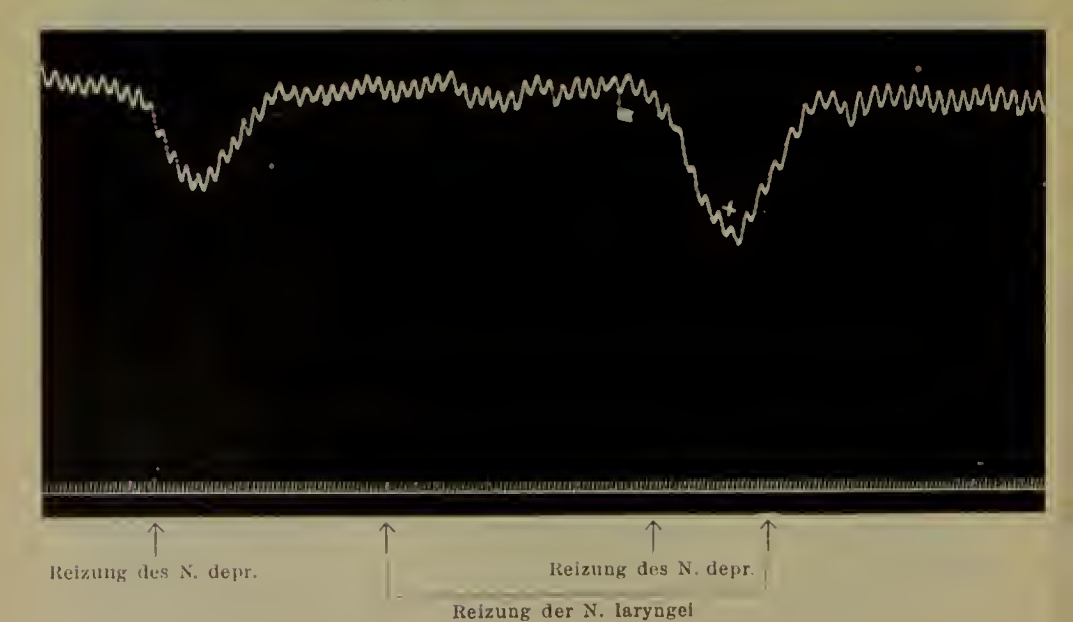
Tabelle VII.

Kaninchen. Morphium-Äthernarkose. Versuch vom 13. Mai.
Präparation wie vorher.

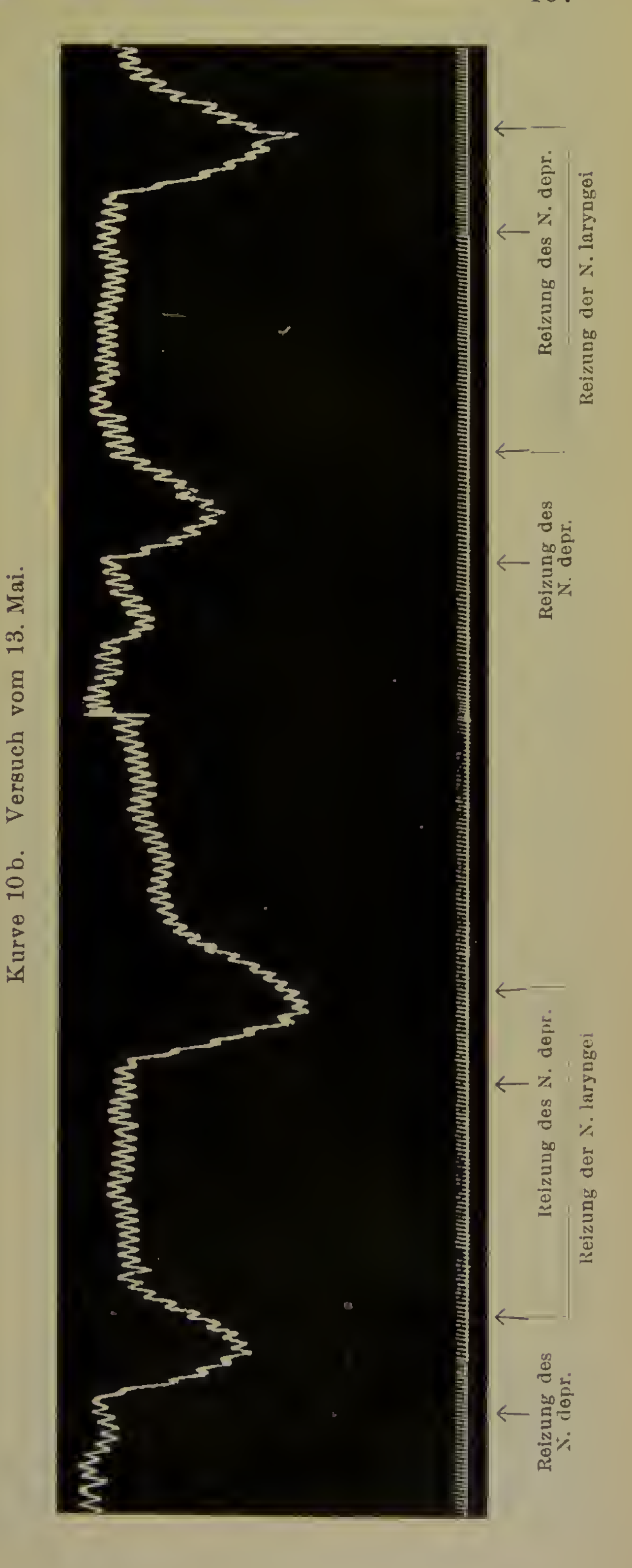
Nervenreizung	Nr. 20 Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Arterielle Drucksenkung in mm Hg
N. depressor allein	30	10	24
» » »	30	10	22
{ N. laryngei sup.	300	—	—
{ N. depressor	30	10	38
N. depressor allein	30	10	20

Nervenreizung	Nr. 21 (12 Minuten später)			Nr. 22 (6 Minuten später)			Nr. 23 (5 Minuten später)		
	Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Art. Drucksenkung in mm Hg	Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Art. Drucksenkung in mm Hg	Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Art. Drucksenkung in mm Hg
N. depressor allein .	30	10	44	30	10	36	30	10	28
{ N. laryngei sup. .	300	—	—	300	—	—	300	—	—
{ N. depressor . . .	30	10	52	30	10	45	30	10	44

Kurve 10a. Versuch vom 13. Mai.



In Nr. 20 teilen wir ein Beispiel mit, aus dem hervorgeht, dafs mehrfach alleinige Depressorreizung innerhalb eines gewissen Zeitintervalles annähernd die gleiche Blutdrucksenkung hervorruft. Von den vier dicht hintereinander liegenden Depressorreizungen unterscheidet sich nur eine einzige, die dritte, durch eine wesentlich tiefere Drucksenkung als Folge der Depressorerregung von den anderen, nämlich diejenige, wo gleichzeitig die Schilddrüsennerven gereizt werden. Wir haben uns mehrfach davon überzeugt, und wir werden davon noch Beispiele bringen, dafs wiederholte Depressorreizungen, die in dem Intervalle unserer Vergleichsversuche fallen, keine solchen Unterschiede zum Vorschein gelangen lassen, wie sie die Reizung der Schilddrüsennerven



Kurve 10 b. Versuch vom 13. Mai.

hervorzubringen vermag. Wenn während einer längeren Versuchsdauer die einfache Depressorreizung einen beispielsweise merklich gröfseren Wert der Drucksenkung verursacht als die übrigen, so ist auch der entsprechende Wert bei gleichzeitiger Reizung der Schilddrüsennerven ein sehr hoher (vgl. Nr. 21 und Nr. 22). Die Haupttatsache, dafs die gleichzeitige Reizung der Schilddrüsennerven den Effekt einer Depressorreizung ungemein zu erhöhen vermag, konnte in allen Versuchen dieser Reihe regelmäfsig und unzweideutig zum Vorschein. Die Kurven 10a und 10b illustrieren in anschaulicher Weise die Resultate von Versuchen aus der Tabelle VII. Besonders instruktiv erscheint Kurve 10b, wo zwei Paar der zu vergleichenden Reize nebeneinander liegen und sinnfällig vor Augen führen, wie der Wechsel zwischen kleinem und grofsem Effekt kein Zufall, sondern die Folge des speziellen Versuchseingriffes ist. Im übrigen ist bei allen drei Laryngeusreizungen der Kurven 10a und 10b zu ersehen, dafs diese an und für sich, wie schon früher betont wurde, keinen Einflufs auf den Blutdruck zur Folge haben.

Schliefslich seien in der nachfolgenden Tabelle VIII noch Beispiele aus zwei anderweitigen Versuchen mitgeteilt.

Tabelle VIII.

Schlufs eines längeren Versuches vom 17. Mai.

Kaninchen. Morphium-Äthernarkose. Präparation wie vorher.

Nervenreizung	Nr 24			Nr. 25		
	Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Art. Drucksenkung in mm Hg	Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Art. Drucksenkung in mm Hg
N. depressor allein .	30	10	18	30	10	24
{ N. laryngei sup. .	600	—	—	600	—	—
{ N. depressor . . .	30	10	27	30	10	24

Nr. 24 und 25 entstammen dem Schlusse einer längeren anderweitigen Versuchsreihe; trotzdem ist in Nr. 24 ein positiver Erfolg zu verzeichnen, und erst die letzte Nr. 25 gibt keinen Unterschied der beiden Vergleichsreizungen. In den Beispielen des Versuches vom 20. Juni sind alle drei Fälle derart, dafs die Depressorwirkung während Reizung der Schilddrüsennerven weit stärker ist. Die Nr. 27 und 28 lassen hierüber keinen Zweifel.

Versuch vom 20. Juni.

Kaninchen. Morphium, Äther. Tracheotomie.

Präparation wie vorher.

Nervenreizung	Nr. 26			Nr. 27			Nr. 28		
	Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Art. Drucksenkung in mm Hg	Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Art. Drucksenkung in mm Hg	Reizstärke	Reizdauer in Sek.	Art. Drucksenkung in mm Hg
N. depressor allein .	50	10	13	80	10	14	80	10	13
{ N. laryngei . . .	200	—	—	300	—	—	300	—	—
{ N. depressor . . .	50	10	15	80	10	40	80	10	24

Durch die vorhergehenden Versuche ist die Tatsache ermittelt worden, dafs die Reizung der Schilddrüsennerven imstande ist, den Effekt einer Reizung des N. depressor wesentlich zu steigern. Die Bedeutung dieser Tatsache liegt darin, dafs sie es möglich macht, den Schlufs zu ziehen, dafs durch die Reizung der Schilddrüsennerven die Schilddrüse angeregt wird, eine Substanz an den Organismus abzugeben, welche unter anderem die Eigenschaft besitzt, die Erregbarkeit des Depressors, beziehentlich des zentralen Apparates des Depressors in der Medulla oblongata, zu erhöhen. Falls dieser Schlufs richtig ist, wäre der erste sichere Beweis geliefert, dafs tatsächlich die Schilddrüse ein echtes inneres Sekret liefert, und zugleich auch der weitere neue Beweis, dafs diese Bildung unter dem Einflusse von sekretorischen Nerven stehen kann. Die sekretorischen Nerven der Schilddrüse würden in den N. laryngei verlaufen, die ja auch die Gefäfsnerven der Schilddrüse enthalten.

Da die Schlüsse für die ganze Lehre von der Funktion der Schilddrüse von Bedeutung sind, bedarf es einer sorgfältigen Kritik der Experimentalergebnisse, um dieselben zu sichern. Man hat sich die Frage vorzulegen: kann die unter den von uns mitgeteilten Versuchsbedingungen beobachtete Steigerung der Depressorerregbarkeit durch etwas anderes zustande gekommen sein als durch die Abgabe eines inneren Sekretes der Schilddrüse an den Organismus? Eine Änderung der Depressorerregbarkeit bei

gleichzeitiger Reizung der N. Laryngei und des N. depressor, verglichen mit der alleinigen Reizung des N. depressor, könnte dadurch entstehen, dafs während der Reizung des N. laryngei reflektorisch eine Beeinflussung des zentralen Nervensystems stattfände. Eine solche haben wir mit aller Sicherheit durch unsere Methodik der peripheren Reizung der durchschnittenen, streng isolierten N. laryngei ausgeschlossen, und den Beweis dafür haben wir dadurch erbracht, indem wir zeigen konnten, dafs die alleinige Reizung der N. laryngei sogar mit stärkeren Stromstärken, als wir für gewöhnlich brauchten, keine Änderung im Blutdruck und in der Pulszahl zu veranlassen vermochte. Aufserdem ist zu bedenken, dafs die reflektorische Beeinflussung der Medulla oblongata, welche wir ausgeschlossen haben, nach dem, was wir wissen, in einer Erhöhung des Blutdruckes resultieren würde und nicht in einer Erzielung gröfserer Blutdrucksenkung. Die Reizung der N. laryngei verursacht ferner Kontraktionen der Kehlkopfmuskulatur. Liegt hierin etwa ein Moment, das unsere Ergebnisse erklären könnte? Wenn wir den Fall annehmen, dafs durch unsere Reizung eine Zeitlang die Glottis verschlossen wäre, würde es zu einer Asphyxie kommen. Beginnende Asphyxie kann nun, wie R. von der Velden[1]) gezeigt hat, erhöhte Erregbarkeit des N. depressor im Gefolge haben. Wir haben dieser Möglichkeit Rechnung getragen und einige unserer Versuche bei tracheotomierten Tieren ausgeführt. Der Ausschlufs der Wirkungsmöglichkeit des Glottisverschlusses hat nichts an unseren Versuchsresultaten geändert. Also konnte die Asphyxie nicht für dieselben verantwortlich gemacht werden. Auch fehlte in allen unseren Versuchen das wichtige Anzeichen der beginnenden Asphyxie, die Blutdrucksteigerung. Schliefslich könnte man, rein hypothetisch, daran denken, dafs die Kontraktion der Kehlkopfmuskeln durch Reizung intramuskulärer zentripetaler Nervenendigungen irgendwie reflektorisch die Erregbarkeit des zentralen Depressorapparates bahnend verstärke. Irgendeinen Anhaltspunkt für diese Hypothese haben wir nicht

1) R. v. d. Velden, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1906, Bd. 55 S. 223.

gefunden, und wir werden in einem späteren Teile unserer Arbeit Versuche mitteilen, die diese Hypothese völlig beseitigen.

Auf Grund dieser Kritik und auf Grund des Umstandes, dafs die N. laryngei aufser den Kehlkopfmuskeln und der Schilddrüse kein anderes Gebilde mit Nerven versorgen, gelangen wir auf dem Wege des Ausschlusses erneut zu der Behauptung, dafs nur durch die Lieferung eines inneren an den Organismus abgegebenen Sekretes, angeregt durch Nervenreizung, die Erhöhung der Erregbarkeit des Depressors zustande gekommen ist. Wir werden später noch auf einem anderen Wege diese Tatsache sichern.

Somit besäfsen wir jetzt ein biologisches Mittel, dies innere Sekret der Schilddrüse zu erkennen. Wir können jetzt fragen, welche Substanz der Träger dieser experimentell nachweisbaren Wirkung der Schilddrüsensekretion ist. Da diese Wirkung identisch ist mit derjenigen, welche v. Cyon für diejenige des Jodothyrin angegeben hat, und da wir, hierdurch angeregt, zu diesem Kennzeichen gegriffen haben, könnte es selbstverständlich erscheinen, dafs Jodothyrin dieses Sekretprodukt sein müsse. So einfach liegen aber die Dinge nicht. Es bedarf diese Angelegenheit noch einer eigenen Untersuchung, die wir auf später verschieben. Deshalb bescheiden wir uns im Augenblicke mit der experimentellen Feststellung des Schilddrüsensekretes, ohne über dessen Natur eine Aussage zu machen.

Was die Art und Weise anbetrifft, durch welche das Schilddrüsensekret die Erregbarkeit des N. depressor zu steigern vermag, so mufs man wohl annehmen, dafs das Sekret direkt auf die zentralen Apparate des N. depressor in der Medulla oblongata wirke. Darüber, ob durch die von der Schilddrüse gelieferte Substanz mehr die Hemmung des Vasokonstriktoren- oder die Erregung des Vasodilatatorenapparates oder beides gefördert wird, vermag man keine Aussage zu machen. Es ist aber bei der grofsen Rolle, welche der Depressor nach den ausführlichen und anschaulichen Darlegungen v. Cyons für die Verhältnisse des Kreislaufes besitzt, klar, dafs der Anteil des Schilddrüsensekretes an der Regulation des Kreislaufes eine sehr grofse Be-

deutung hat. Dadurch gewinnt das Schilddrüsensekret eine grofse biologische Bedeutung, die zwar oft behauptet worden ist, aber jetzt direkt experimentell erwiesen wurde.

Der Einfluß der Reizung der Schilddrüsennerven auf die Wirksamkeit des Adrenalins.

Beziehungen zwischen Schilddrüse und Nebenniere sind, wie in der Einleitung erwähnt wurde, mehrfach behauptet worden. Von seiten der Pathologen mehren sich die Versuche, komplizierte Krankheitsbilder zum Teil aus derartigen Beziehungen zu erklären. Eine sehr bestimmte Formulierung dieser Beziehungen ist die Lehre von der gegenseitigen Förderung von Schilddrüse und Nebenniere, wie sie Eppinger, Falta und Rudinger[1]) ausgesprochen haben. Die von den genannten Autoren gefundenen Stoffwechseltatsachen gestatten unzweifelhaft, in diesem Sinne die Wechselwirkungen der beiden Drüsen aufzufassen. Aber man hätte doch den Wunsch, diese »Förderung« etwas prägnanter sich vorstellen zu können; denn die »Förderung« kann eine sehr vielgestaltige sein.

Besteht sie in der gegenseitigen, etwa histologisch erkennbaren Vermehrung des Sekret liefernden Protoplasmas oder in der Zunahme der Sekretbildung rein funktioneller Art oder in der gegenseitigen Verstärkung der Wirksamkeit der Sekrete etwa im Sinne der Aktivierung, oder besteht sie schliefslich darin, dafs die Gewebe, auf welche die Wirkungen ausgeübt werden, für die gleiche Dosis empfänglicher werden? Ferner erhebt sich das weitere Problem, ob die Förderung besteht in einer Verstärkung erregender oder einer Minderung hemmender Prozesse. Um diesen vielen Fragen nähertreten zu können, bedarf es der Vereinfachung der Fragestellung, um experimentell vorwärts zu kommen. Der Begriff »Förderung«, wie er jetzt vielfach gebraucht wird, entstammt Erfahrungen, die auf dem Gebiete der speziell animalen Lebenserscheinungen, vorzüglich der Nerven- und Muskelphysiologie erprobt wurden. Auf die Vorgänge vegetativer Natur angewandt, entbehrt er der begrifflichen Klarheit. Ob wirklich bei inneren Sekreten von »Förderung« und »Hem-

1) a. a. O.

mung« gesprochen werden kann, mufs erst an Beispielen, am besten der Nervenphysiologie oder der Lehre von den Bewegungen des Protoplasmas, entschieden werden, um so mehr als recht komplizierte nervöse Vorgänge und innere Sekretion neuerdings in Beziehung gestellt werden, wie z. B. in interessanten Beobachtungen von O. Loewi. Nicht zum wenigsten war es die Absicht, das Problem der »Förderung« und »Hemmung« in etwas konkreterer Weise bei den Vorgängen der inneren Sekretion zu erforschen, die uns bestimmte, den etwaigen Einflufs der Reizung von Schilddrüsennerven auf die Wirksamkeit von Adrenalin zu untersuchen. Hiermit war auch die soeben berührte Vereinfachung der experimentellen Fragestellung gegeben, indem einfach zu prüfen war, ob die gut durchforschte und leicht zu beobachtende blutdrucksteigernde Wirkung der intravenösen Adrenalininjektion irgendwie modifiziert würde. Wenn wirklich eine Förderung zwischen Schilddrüse und Nebenniere besteht, so wäre ein sehr naheliegendes Beispiel hierfür denkbar, nämlich dafs das Schilddrüsensekret die Wirkung des Adrenalins erhöhe. Hierbei bleibt natürlich die Voraussetzung noch zu erfüllen, dafs es erstens ein inneres Sekret der Schilddrüse gibt und dafs man seine Bildung während der kurzdauernden Wirkungszeit des intravenös injizierten Adrenalins durch Nervenreizung erzwingen kann.

Hinsichtlich des blofsen Aufeinanderwirkens von Schilddrüsenextrakt und Adrenalin liegen interessante Erfahrungen von Kraus und Friedenthal[1]) vor. Dieselben geben an, dafs gleichzeitige Injektion von Schilddrüsenprefssaft und Adrenalin erstens die Wirkung des Adrenalins zu einer länger andauernden mache, zweitens die von v. Cyon »Aktionspulse« genannten Pulsformen hervorrufe, drittens die Erregbarkeit des Vagus, die bei alleiniger Adrenalininjektion abnehme, wiederherstelle. Leider fehlen in der kurzen Mitteilung der genannten Autoren die näheren methodischen Angaben und ein gröfseres Kurvenmaterial. Ob diese Wirkungen einem inneren Sekret der Schilddrüse zukommen würden, ist nach dem, was in der Einleitung ausgeführt wurde, durch diese Versuche nicht zu ermitteln.

1) a. a. O.

Pick und Pineles[1]) haben die hier erörterte Fragestellung auch gestreift, indem sie angeben, dafs Schilddrüsenexstirpation die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins bei Kaninchen und Ziegen nicht aufhebe. Dieses Resultat ist richtig, und wir haben uns davon auch überzeugt, aber es wird durch die Arbeit von Pick und Pineles die Frage nach der Beziehung zwischen Schilddrüse und Adrenalin nicht gelöst, weil dieselbe sich nur durch sehr sorgsame quantitative Versuche lösen läfst. Quantitative Versuche lagen aber nicht im Plane der Versuchsanordnung der beiden Autoren.

Die Methodik unser Versuche haben wir in der Einleitung auseinandergesetzt, und wir haben nur noch einige spezielle Dinge hier zu ergänzen. Die Adrenalindosen, welche angewandt werden, müssen sehr schwache sein. Man probiert eine Verdünnung aus, welche Drucksteigerungen von 10—50 mm Hg machen. Am besten ist es, wenn dieselben zwischen 20 und 30 mm Hg betragen. Stärkere Dosen sind gänzlich zu verwerfen, erstens weil sehr bald die lästige »Ermüdung« gegen Adrenalin in Erscheinung tritt, so dafs aufeinanderfolgende Injektionen mehr oder weniger versagen, zweitens weil bei sehr grofsen Drucksteigerungen feinere Schwankungen der Wirksamkeit des Präparates verwischt werden. Es müfsten schon sehr grofse Änderungen nach oben oder unten sich ereignen, um unphysiologische Giftwirkungen zu modifizieren. Die Höhe der durch eine intravenöse Adrenalininjektion erzielten Blutdrucksteigerung hängt von zwei Momenten ab, von der Konzentration der Lösung und von der Geschwindigkeit der Injektion. Eine rasch injizierte Lösung geringerer Konzentration kann eine gröfsere Wirkung haben als eine langsamer injizierte gröfserer Konzentration. Deshalb mufste bei unseren vergleichenden Versuchen erstens stets die gleich konzentrierte Lösung von Adrenalin angewandt und zweitens die Injektionsdauer entweder gleich gemacht werden oder bei dem Eingriff, wo eine gröfsere Drucksteigerung erwartet wurde, eher etwas verlängert werden gegenüber der Vergleichsinjektion. Der Vergleich wurde so ausgeführt, dafs erst

1) E. P. Pick u. Fr. Pineles, Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 12 S. 473.

eine intravenöse Injektion von Adrenalin gemacht wurde. Nach Abklingen der Blutdrucksteigerung wurden die Schilddrüsennerven gereizt und nachdem die Reizung eine Zeitlang gedauert hatte, die Injektion wiederholt. Wir benutzten das Präparat »Hämostasin«, das uns in zuvorkommender Weise für unsere Versuche von dem Schweizerischen Serum- und Impfinstitut in Bern zur Verfügung gestellt wurde. Dasselbe hat eine Wertigkeit von 1 : 1000.

Die Versuche sind mit einigen Schwierigkeiten behaftet; einige rühren von der Tierart her. Ziemlich glatt verlaufen dieselben bei Kaninchen; hingegen treten bei Katzen, die wir vielfach verwandt haben, und bei Hunden Komplikationen ein. Deshalb werden wir erst die Ergebnisse an Kaninchen besprechen und dann erst diejenigen an Katzen und Hunden. Andere Schwierigkeiten entspringen der soeben erwähnten »Ermüdung«. Die Wirkung einer zweiten Adrenalininjektion hängt sehr von dem Intervall ab, das seit der voraufgehenden verstrichen ist. Diese Erscheinung ist aber bei Katzen und Hunden ausgesprochener und soll dort erst erörtert werden. Wir beginnen mit der Mitteilung unserer Ergebnisse an **Kaninchen**.

Tabelle IX.

Versuch vom 6. Mai.
Kaninchen. Morphium-Äthernarkose.
Blutdruck von Art. femor. Beide N. laryng. sup. Kanüle in V. jugul.
Beide Depressoren durchschnitten.

Injektion	Nr. 29 Nervenreizung	Nr. 29 Blutdrucksteigerung	Nr. 30 Nervenreizung	Nr. 30 Blutdrucksteigerung	Nr. 31 Nervenreizung	Nr. 31 Blutdrucksteigerung
		mm Hg		mm Hg		mm Hg
Adrenalin 1,2 ccm (0,2/10)[1]		16	N. laryng. sup. 450 Stromst.	16		28
	N. laryng. sup. 450 Stromst.				N. laryng. sup. 450 Stromst.	
Adrenalin 1,2 ccm (0,2/10)		26		0		40

1) In der Kolonne »Injektion« ist neben der Anzahl der injizierten Kubikzentimetern Adrenalinlösung die Konzentration der Lösung vermerkt. Es bedeutet also z. B. 0,2/10, dafs von der Stammlösung (1 : 1000) 0,2 ccm auf 10 ccm physiologische Kochsalzlösung gebracht wurden. Dies gilt auch für alle nachfolgenden Versuche.

Tabelle X.

Versuch vom 11. Mai. Kaninchen. Äther, Urethan, Scopolaminnarkose.
Präparation wie vorher.

Injektion	Nr. 32		Nr. 33		Nr. 34	
	Nerven-reizung	Blutdruck-steigerung	Nerven-reizung	Blutdruck-steigerung	Nerven-reizung	Blutdruck-steigerung
		mm Hg		mm Hg		mm Hg
Adrenalin 2,0 ccm (0,2/10)		18		24		25
	N. laryng. sup. 500 Stromst.		N. laryng. sup. 500 Stromst.		N. laryng. sup. 500 Stromst.	
Adrenalin 2,0 ccm (0,2/10)		27		32		26

Versuch vom 13. Mai. Kaninchen. Morphium-Äthernarkose.

Zeit Min. u. Sek.	Injektion	Nervenreizung	Blutdrucksteigerung in mg
Nr. 35.			
29′ 30″	Adrenalin 2 ccm (0,2/10)		28
32′ 10″	2 ccm (0,2/10)		25
{ 33′ 45″		N. laryngei sup. 300 Stromstärke	34
{ 35′ 50″	2 ccm (0,2/10)		
Nr. 36.			
41′ 10″	2 ccm (0,2/10)		30
{ 42′ 50″		N. laryngei sup. 300 Stromstärke	
{ 43′ 50″	2 ccm (0,2/10)		40

In klarer Weise zeigen sämtliche Versuchsbeispiele aus den drei mitgeteilten Versuchsreihen, dafs die Wirkung einer Adrenalindosis, die während einer bestimmten Zeit injiziert wurde, verstärkt wird, wenn gleichzeitig die Schilddrüsennerven gereizt werden. Ohne diese Reizung erzielt dieselbe Dosis Adrenalin in der gleichen Zeit eine wesentlich geringere Erhöhung des Blutdruckes. Kurve 11 soll auf graphischem Wege die Effekte der alleinigen Adrenalininjektion und der Injektion mit voraufgehender und während der Injektion anhaltender Reizung der Schilddrüsennerven nebeneinander veranschaulichen. Die Kurve entstammt dem Versuche vom 11. Mai. Man ersieht aus derselben, dafs der Anstieg der Blutdruckkurve im letzteren Falle merklich

höher wird und dafs das Verbleiben auf einem höheren Niveau länger als normal andauert. Letztere Tatsache stimmt mit den Angaben von Kraus und Friedenthal[1]), die auf anderem Wege gewonnen wurden, überein. Wir haben sie oft beobachtet, aber nicht als eine unfehlbare Regel; das wesentlichere ist jedenfalls der vermehrte Zuwachs des mittleren Blutdruckes.

Die voraufgehende Tabelle X enthält in Nr. 35 ein Versuchsbeispiel, das auf einen für die Kritik unserer Ergebnisse sehr wichtigen Punkt die Aufmerksamkeit lenken soll. In Nr. 35 sind nämlich hintereinander zwei Adrenalininjektionen in der gleichen Weise ausgeführt worden, und das Resultat ist, dafs die zweite Injektion eine etwas geringere Erhöhung des Blutdruckes verursacht als die erste. Dieses Verhalten, welches wir wiederholt konstatiert haben, sichert gegen folgenden Einwand. Wir haben beobachtet, dafs eine zweite Injektion, wenn sie gleichzeitig

Kurve 11. Versuch vom 11. Mai.

Schlufs der Nervenreizung
Adrenalininjektion
Reizung der N. laryngei sup.
Adrenalininjektion

1) a. a. O.

begleitet wird von Reizung der Schilddrüsennerven, eine gröfsere Blutdrucksteigerung macht. Nun könnte man an die Möglichkeit denken, dafs die erste Adrenalininjektion abgeklungen sei, aber noch ein Rest des Adrenalins im Organismus aufgespeichert vorhanden sei; trifft nun eine zweite Adrenalininjektion in einer Phase ein, wo dieses Restadrenalin noch nicht zerstört ist, so könnte sich zu der neuen Wirkung diejenige des latent gewordenen hinzuaddieren. Diese Möglichkeit ist durch Beobachtungen wie diejenige in Nr. 35 ausgeschlossen und sie war auch unwahrscheinlich gegenüber der allgemeinen Erfahrung, dafs die Wirksamkeit wiederholter Adrenalininjektionen schwächer wird. Unsere Resultate müssen also beruhen auf dem Erfolge der Reizung der Schilddrüsennerven und das geht auch sehr schön aus dem Resultate der dritten Adrenalininjektion in Nr. 35 hervor, wo die Drucksteigerung 34 mm Hg gegen 25 mm Hg vorher, beträgt.

Zur Sicherung unseres Schlusses, dafs die Reizung der Schilddrüsennerven die Wirksamkeit des Adrenalins erhöhe, trug eine ganz eigenartige Tatsache bei, die wir sehr bald im weiteren Verlaufe unserer Arbeit entdeckten. Wir stiefsen nämlich auf einen Fall, wo wiederholte Adrenalininjektionen, unter allen Kautelen angestellt, jedesmal etwa dieselbe Blutdrucksteigerung verursachten. Der einzige Unterschied gegenüber den voraufgehenden Versuchen bestand darin, dafs wir gleich mit den Prüfungen der Adrenalininjektionen begannen, während wir in den voraufgehenden Versuchen erst Depressorreizungen ausgeführt hatten, wozu wir den Depressor durchschnitten hatten. In diesem Falle wurden aber die Depressores nicht durchschnitten und hierin lag des Rätsels Lösung. Denn sowie wir die N. depressores durchschnitten, trat die vorher ausgebliebene Wirkung prompt ein. Wir haben uns durch weitere Versuche von der Richtigkeit dieses Tatbestandes überzeugt und die nachfolgenden Tabellen XI und XII sollen hierzu die Belege bringen.

Tabelle XI.

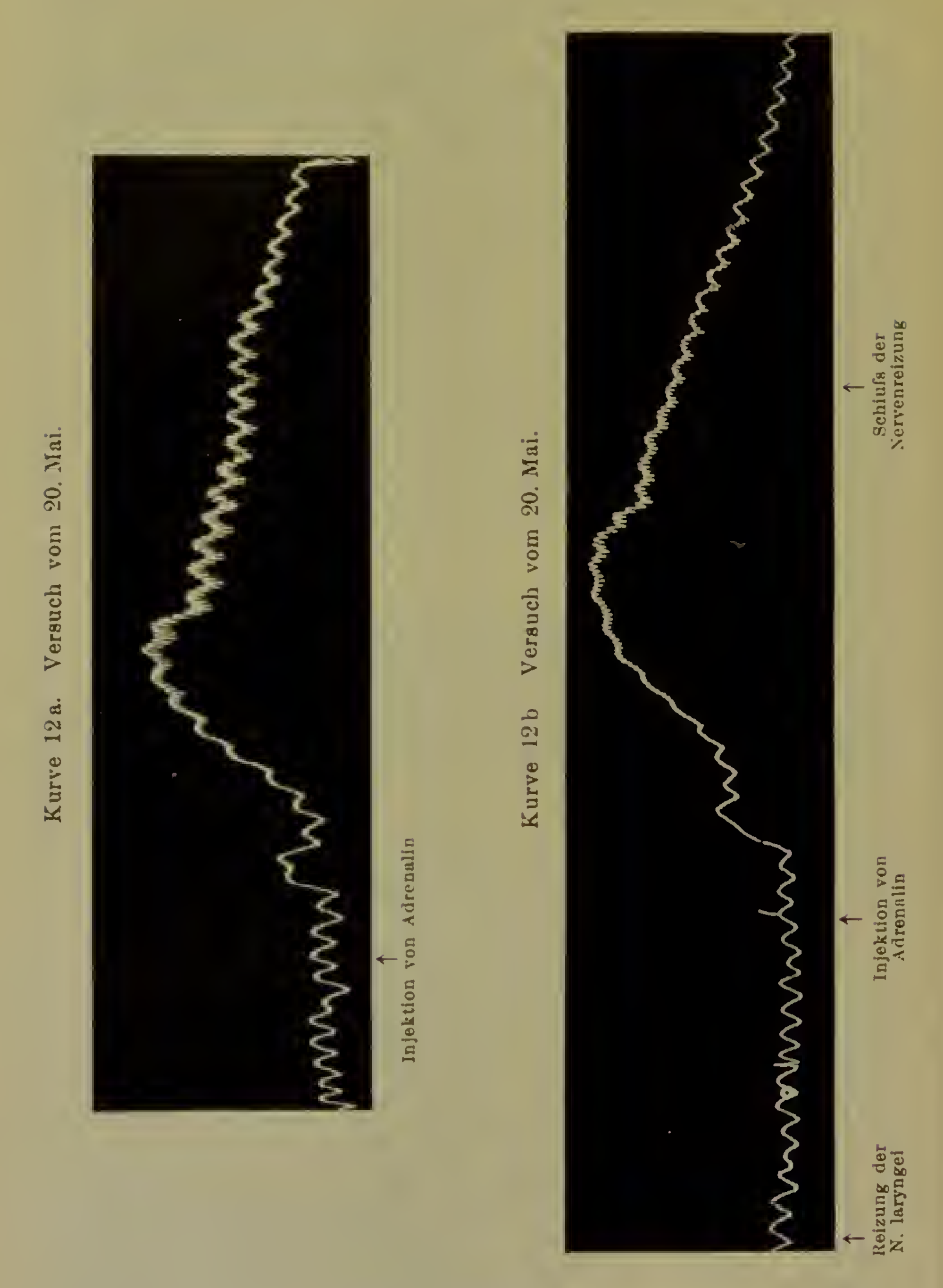
Versuch vom 17. Mai. Kaninchen. Morphium-Äther.
Beide N. laryngei sup. Blutdruck von Art. femor.

Nr.	Zeit	Adrenalininjektion		Reizung der N. laryngei		Puls-zahl in 20 Sek.	Blutdruck-steigerung in mm Hg
		Dosis in ccm	Dauer in Sek.	Stärke	Dauer		
37		1,6 (0,1/10)	35	—	—	—	38
	4′ 32″ später		44	300	1′ 22″	—	38
38	20′ später	1,6 (0,1/10)	26	—	—	—	36
	5′ 54″ ›		20	300	1′ 50″	—	38
39	6′ 53″ später	1,6 (0,1/10)	26	—	—	48	34
	5′ 42″ ›		26	400	1′ 50″	41	33
40	4′ 27″ später	1,6 (0,1/10)	26	—	—	—	32
	4′ 1″ ›		26	—	—	54	30
	5′ 40″ ›		28	400	1′ 2″	47	32
	5′ 21″ ›		28	—	—	—	30
	Beide Depressori unterbunden.						
41	27′ 34″ später	1,6 (0,1/10)	27	—	—	—	46
	9′ 58″ ›		34	400	1′ 2″	—	59
42	10′ 14″ später	1,6 (0,1/10)	50	—	—	36	42
	4′ 47″ ›		50	600	1′ 7″	36	54

Tabelle XII.

Versuch vom 20. Mai. Kaninchen. Morphium-Äther. Beide N. laryng. sup. präpariert. Blutdruck von Art. femor. Kanüle in V. jugul.

Nr.	Zeit	Dosis in ccm	Dauer in Sek.	Stärke	Dauer	Pulszahl in 20 Sek.	Blutdrucksteigerung in mm Hg
	N. depressor unversehrt.						
43		1,0 (0,2/10)	26	—	—	43	46
	5′ 2″ später	›	30	300	1′ 3″	42	47
44	4′ 14″ später	0,8 (0,2/10)	30	—	—	—	44
	4′ 4″ ›	›	32	300	1′ 6″	—	46
	N. depressor unterbunden.						
45	4′ später	1,0 (0,2/10)	29	—	—	51	46
	4′ 11″ ›	›	36	400	1′ 4″	44	55
46	42′ später	1,0 (0,2/10)	20	—	—	—	42
	6′ 18″ ›	›	22	500	1′	—	52
47	5′ 33″ später	1,0 (0,2/10)	19	—	—	—	40
	5′ ›	›	11	600	1′	—	49



Kurve 12a. Versuch vom 20. Mai.

Kurve 12b Versuch vom 20. Mai.

Aus Tabelle XI ist zu ersehen, dafs in nicht weniger als fünf Versuchsnummern hintereinander es für die Wirksamkeit der Adrenalininjektion ganz gleichgültig blieb, ob die Schild-

drüsennerven gereizt wurden oder nicht. In Tabelle XII zeigen die beiden Versuchsnummern genau das gleiche. Sofort ändert sich das Bild, sowie die beiden N. depressores unterbunden werden; wir sehen, dafs jedesmal die Reizung der Schilddrüsennerven recht merklich die Wirksamkeit des Adrenalin verstärkt. Es kann, da sonst alles gleich geblieben ist, kein Zweifel sein, dafs ausschliefslich der Wegfall der N. depressores den vorher ausgebliebenen Erfolg herzustellen vermocht hat.

Das wiederholte Unterbleiben einer Änderung in der Wirksamkeit der zweimal aufeinanderfolgenden Adrenalininjektion wie in obigen Versuchen ist vom Standpunkte der Experimentalkritik aufserordentlich wertvoll. Denn es ist diese Tatsache eine kräftige Stütze für die Behauptung, dafs die von uns beobachtete Steigerung der Wirksamkeit nicht eine blofse Sache des Zufalls ist, auch nicht an einer übersehenen Begleiterscheinung des methodischen Verfahrens liegt. Noch wichtiger aber ist die positive Seite der Angelegenheit. Offenbar kommt die Steigerung der Adrenalinwirksamkeit bei unversehrten N. depressores deshalb nicht zustande, weil, wie wir im vorigen Teile gezeigt haben, die Reizung der N. laryngei zur Absonderung eines Stoffes aus der Schilddrüse führt, durch welchen die Erregbarkeit des N. depressor erhöht wird. Stets wird in der Norm ein gewisser Tonus des N. depressor vorhanden sein. Wenn nun der Depressor unversehrt ist, wird dies innere Sekret der Schilddrüse den Tonus des Depressors erhöhen. Unter den Bedingungen unserer obigen Versuche ist nun die Tonuserhöhung, also die Tendenz zur Blutdrucksenkung, so grofs, dafs sie die andere Wirkung der Reizung der Schilddrüsennerven, die von uns vorhin gleichfalls gezeigte Wirksamkeitssteigerung des Adrenalins zu unterdrücken oder kompensieren vermag. Es ist natürlich damit nicht gesagt, dafs diese Unterdrückung eintreten mufs, sondern wir beschränken uns vorläufig ausdrücklich auf den Fall unserer Versuchsbedingungen. Diese haben uns einen recht interessanten Kompensationsmechanismus enthüllt, dessen Vorhandensein recht instruktiv ist für die Beurteilung der Wege, auf denen man die innere Sekretion zu erforschen versucht. Hätten wir nicht vor-

her die Wirkung des Schilddrüsensekretes auf die Depressorerregbarkeit erkannt, so würden wir möglicherweise nicht in der Lage gewesen sein, die Beziehungen zwischen Schilddrüsensekret und Adrenalin aufzuklären. Übrigens ist das Ausbleiben der Steigerung der Adrenalinwirkung, solange die N. depressores intakt sind, eine neue Stütze für die ausführlich erörterte Tatsache, dafs die Erregbarkeit des N. depressor durch das Schilddrüsensekret erhöht wird.

Gegen die letztere Behauptung ist ein Einwand möglich, nämlich der, dafs einfach der durch die Adrenalininjektion erhöhte Blutdruck einen vermehrten Tonus des Depressors bedingt und nicht die Schilddrüsensekretion. Der Einwand ist zurückzuweisen. Denn, wie Oliver und Schäfer, v. Cyon und Verworn gefunden haben, ist bei Adrenalininjektionen die Erregbarkeit des Depressors je nach der Gröfse der Dosis entweder aufgehoben oder vermindert. Sodann können wir auch auf Versuche wie z. B. Nr. 45 (Tab. XII) hinweisen, wo nach der Depressordurchschneidung der Effekt der gleichen Adrenalininjektion nicht gröfser war als vorher bei unversehrtem Depressor. Es spricht demnach im Gegenteil alles dafür, dafs ähnlich wie Kraus und Friedenthal die Wiederherstellung der infolge Adrenalininjektion herabgesetzten Vaguserregbarkeit durch Schilddrüsenprefssaft fanden, die Schilddrüsensekretion infolge von Laryngeusreizung die Depressorerregbarkeit wieder herstellt.

Noch ein anderer Punkt bedarf der kurzen Besprechung. Die Ausgangslage des Blutdruckes, von welchem aus die Blutdrucksteigerung anhebt, ist in zwei aufeinanderfolgenden Versuchen nicht immer die gleiche. Ebenso verhielt es sich in einzelnen Versuchen des vorausgegangenen Abschnittes; die Drucksenkung infolge der Depressorreizung beginnt nicht von der gleich hohen Ausgangslage des mittleren Blutdruckes. Es fragt sich, ob nicht diese Unterschiede der Ausgangslage einen Einflufs auf die Gröfse der nachfolgenden Drucksteigerung oder Senkung haben können. Das ist nicht der Fall. Der eine[1]) von

---

1) L. Asher, Hering-Festschrift. Hager, Bonn 1910.

uns hat nachgewiesen, dafs der Effekt der Reizung von Vasokonstriktoren und Vasodilatatoren gleich grofs ist, unabhängig davon, ob ein hoher oder niedriger Blutdruck herrscht.

Es sei noch kurz auf Kurve 12 a und 12 b verwiesen, die den Erfolg der Adrenalininjektion ohne und mit Reizung der Schilddrüsennerven, nach Durchschneidung der N. depressor, klar demonstrieren. Die zweite Kurve ist höher und die Dauer der Adrenalinwirkung ist länger.

Um den Zusammenhang zwischen Reizung der Schilddrüsennerven und Wirksamkeit des Adrenalins noch weiter zu beweisen, folgen die beiden nachfolgenden Tabellen XIII und XIV und die Kurven 13 und 14.

Tabelle XIII.

Versuch vom 25. Mai. Kaninchen. Morphium-Äthernarkose. Beide N. laryngei auf Elektroden. Blutdruck von Art. femor. Kanüle in V. jug. Tier hat sehr grofse Schilddrüse. Beide N. depressor abgebunden.

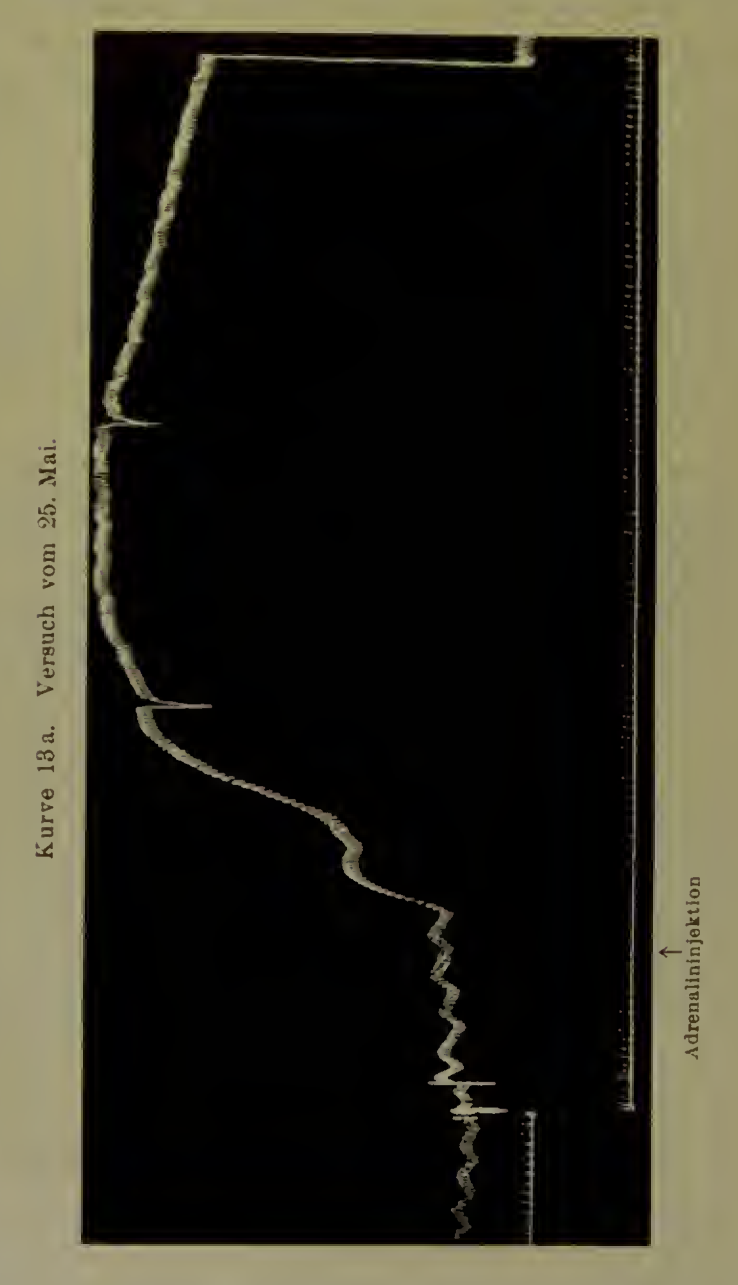
Nr.	Zeit	Adrenalininjektion		Reizung der N. laryngei		Pulszahl in 20 Sek.	Blutdruck in mm Hg
		Dosis in ccm	Dauer in Sek.	Stärke	Dauer		
48		1,8 (0,2/10)	35	—	—	65	84
	4 ′ 41 ″ später	›	36	300	56 ″	63	118
49	21 ′ 25 ″ später	1,8 (0,2/10)	31	—	—	60	43
	3 ′ 39 ″ ›	›	30	300	35 ″	60	50
50	3 ′ 21 ″ später	1,8 (0,2/10)	20	400	60 ″	62	54
	5 ′ 20 ″ ›	›	20	—	—	61	34
51	20 ′ später	1,8 (0,2/10)	30	—	—	55	72
	20 ′ 52 ″ ›	›	32	700	65 ″	55	90

Tabelle XIV.

Versuch vom 20. Juni. Kaninchen. Morphium-Äthernarkose. Präparation wie vorher.

Nr.	Zeit	Dosis in ccm	Dauer in Sek.	Stärke	Dauer	Pulszahl in 20 Sek.	Blutdruck in mm Hg
52		0,8 (0,2/10)	22	—	—	—	50
	2 ′ 55 ″ später	›	26	300	71 ″	—	62
53	25 ′ 47 ″ später	0,8 (0,2/10)	19	—	—	—	28
	2 ′ 19 ″ ›	›	25	400	60 ″	—	34

Die Resultate der in diesen Tabellen mitgeteilten Versuche bestätigen zum Teil in eklatanter Weise die Tatsache, dafs

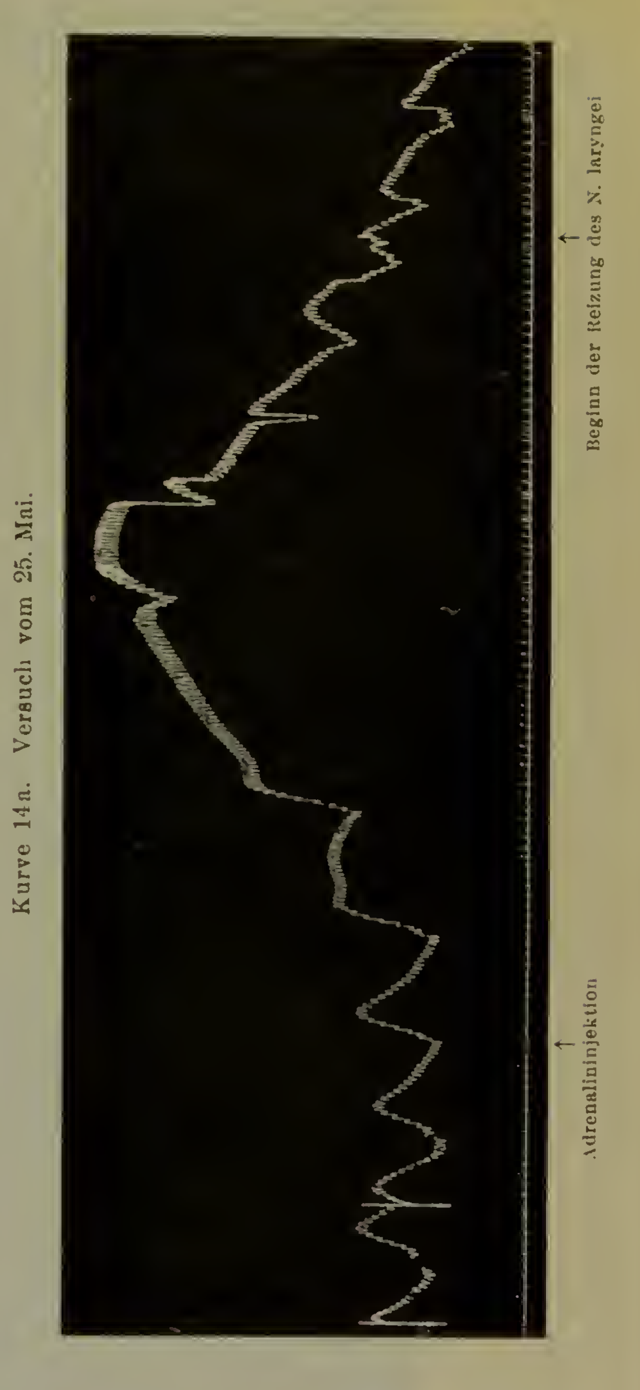


Kurve 13a. Versuch vom 25. Mai.

Reizung der Schilddrüsennerven die Wirksamkeit des Adrenalins erhöht. Besonders auffallend geschieht das im Versuch der Tabelle XIV, der noch dadurch seine Eigenheit hat, dafs trotz

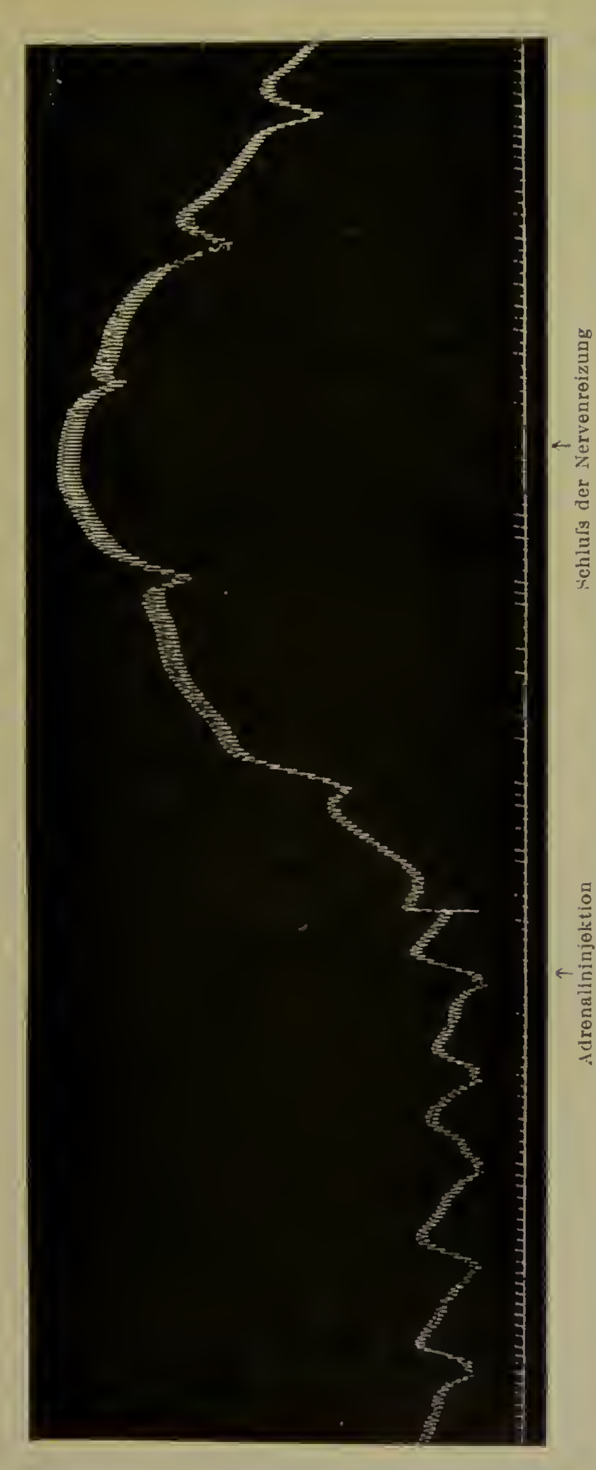
Kurve 13 b. Versuch vom 25. Mai.

Benutzung von Adrenalindosen gleicher Stärke wie in den übrigen Versuchen schon die Wirkung des Adrenalins allein eine ungewöhnlich machtvolle ist. Trotzdem oder vielleicht eben deshalb ist auch die Steigerung infolge von Reizung der Schilddrüsennerven eine sehr markante. Aus diesen Gründen illustrieren wir diese Erscheinungen durch die Kurvenpaare 13 und 14, die keiner weiteren Erläuterung bedürfen. In unseren Protokollen ist zu dem Versuche der Tabelle XIII vermerkt, dafs die Schilddrüse ungewöhnlich grofs war und dafs im Verlaufe des Versuches die Drüse deutlich an Volumen zunahm.



Kurve 14a. Versuch vom 25. Mai.

Es besteht Grund zu der Annahme, dafs auf diesen Verhältnissen der Schilddrüse die grofse Wirksamkeit des Adrenalins in diesem Versuche beruhte. Die Schwellung der Schilddrüse im Verlaufe



Kurve 14 b. Fortsetzung der Kurve 14 a.

eines länger andauernden Versuches, in dem häufig die Schilddrüsennerven gereizt wurden, haben wir übrigens mehrfach konstatiert. Es erinnert die Schwellung ganz an diejenige, die man bei längerer Reizung der Chorda tympani an der Schilddrüse beobachtet. In einem Falle bildete sich in der Schilddrüse (von der Katze) hinreichend Flüssigkeit, um mit der Pravazchen Spritze etwa 0,2 ccm aufsaugen zu können.

Schon in voraufgehenden Tabellen ist einigemal die Pulszahl notiert. Die Resultate waren etwas schwankend, aber sie lieferten keinen Anhaltspunkt dafür, dafs etwa während der Reizung der Schilddrüsennerven das Adrenalin auch die Pulszahl anders beeinflusse als vorher. Es

war das ein Punkt, der Beachtung verdiente. In dem Versuche der Tabelle XIII haben wir in allen Fällen die Pulszahl bestimmt mit dem Ergebnis, dafs ohne und mit Reizung der Schilddrüsennerven die Pulszahl die gleiche bleibt. Ein Einflufs auf die Fähigkeit des Adrenalins, die Pulszahl zu modifizieren, scheint demnach der Reizung der Schilddrüsennerven nicht innezuwohnen.

Durch alle Versuchsreihen des vorliegenden Abschnittes ist der Beweis geliefert worden, dafs beim Kaninchen die Reizung der Schilddrüsennerven die Wirksamkeit einer Adrenalininjektion erhöht, indem die erzielte Blutdrucksteigerung gröfser und die Dauer derselben häufig länger wird. Durch die Kritik der Experimentalbedingungen in diesem wie auch im vorigen Abschnitte glauben wir berechtigt zu sein, hieraus den Schlufs zu ziehen, dafs die Reizung der Schilddrüsennerven die Schilddrüse zur Bildung eines Stoffes veranlafst, welcher an den Organismus abgegeben wird und zu einer erhöhten Wirksamkeit des Adrenalins Veranlassung gibt. Diese ganze Versuchsreihe liefert nicht allein einen neuen Beweis für die Bildung eines inneren Sekretes der Schilddrüse unter dem Einflusse der Nerven, sondern sie erhebt zugleich die Annahme der Wechselwirkung zwischen Schilddrüse und Nebenniere zu einer experimentell verhältnismäfsig einfach verifizierbaren Tatsache.

Man kann tatsächlich von einer »Förderung« sprechen. Denn da die Wirkung des Adrenalins, was den Blutdruck anbetrifft, überwiegend in einem Erregungsvorgang in Gebilden der Gefäfswand beruht, darf man die Verstärkung dieser Wirkung eine Förderung nennen. Wir machen dabei die Annahme, dafs die genannte Verstärkung davon herrühre, dafs die Anspruchsfähigkeit der Gebilde der Gefäfswand durch die innere Sekretion der Schilddrüse erhöht werde. Mehr kann man mangels tatsächlicher Handhaben hierzu zurzeit nicht über den etwaigen Mechanismus aussagen. Von der Erörterung anderer Hypothesen, wie Aktivierung des Adrenalins oder Verzögerung der Zerstörung desselben usw., sehen wir ganz ab.

Nachdem wir festgestellt hatten, dafs Reizung der Schilddrüsennerven die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins

vermehre, haben wir nochmals eingehend untersucht, ob nicht die blofse Reizung der Schilddrüsennerven eine Drucksteigerung bewirke. Denn es wäre daran zu denken, ob nicht vielleicht der Blutdruck bei Schilddrüsennervenreizung deshalb steigen könne, weil die Wirkung des normal im Blute vorkommenden Adrenalins durch das Schilddrüsensekret gefördert würde. Wir haben in einem vorausgegangenen Abschnitte aber schon ausgeführt, dafs eine Druckerhöhung bei alleiniger Schilddrüsennervenreizung nicht auftritt, und die Kurven 12 b, 13 b und 14 b geben von dieser Tatsache einige weitere Belege. Vermutlich sind die normal im Organismus kreisenden Adrenalinmengen und die bei kurzdauernder Schilddrüsenreizung gelieferten Sekretmengen unter der Schwelle der Wirkungsfähigkeit.

Wir gelangen jetzt zur Besprechung unserer Erfahrungen an Katzen und Hunden. Wie wir schon oben erwähnten, trat namentlich bei Katzen die lästige Erscheinung des Versagens beziehentlich Schwächerwerdens bei wiederholten Adrenalininjektionen ein. Man mufs im Verlaufe eines Versuches die Stärke der Adrenalindosen oft mehrmals steigern, um gleich starke Wirkungen zu erzielen. Es stellte sich heraus, dafs man durch längere Pausen zwischen den einzelnen Injektionen sich vor der Ermüdung gegenüber dem Adrenalin schützen kann. Das Herausprobieren des erforderlichen Zeitintervalles bei Anwendung kleiner Dosen ist nicht sehr leicht, und es läfst sich darüber keine allgemeine Regel aufstellen. Es ist klar, dafs bei dieser Lage der Dinge es Schwierigkeiten macht, Schwankungen feinerer Art bei verhältnismäfsig rasch hintereinander zu wiederholenden Adrenalininjektionen mit derselben Sicherheit nachweisen zu können, wie das gut bei dem Kaninchen gelang.

Es trat aber noch eine weitere Schwierigkeit hinzu, die nach einer ganz anderen Richtung lag. Bei der Katze liegt die Schilddrüse viel tiefer, mehr thorakalwärts, als bei dem Kaninchen. Dieser Umstand bewog uns, nicht allein die N. laryngei sup., sondern auch gleichzeitig die N. laryngei inf. auf Elektroden zu bringen und zu reizen. Es liegen eine Reihe von Angaben darüber vor, dafs die N. laryngei inf. die Schilddrüse mit Nerven

versorgen, und v. Cyon[1]) hat in denselben Gefäfserweiterer für die Schilddrüse nachgewiesen. Nun war es sehr auffallend, dafs in allen Versuchen, wo gleichzeitig alle vier Nerven gereizt wurden, die Resultate schwankend waren. Nicht etwa, dafs es dort überhaupt nicht gelungen wäre, die Verstärkung der Adrenalinwirksamkeit nachzuweisen; dies gelang meist im Anfang und später in einzelnen Phasen des Versuches. Anders verhielt es sich, wenn nur die Laryngei sup. oder aufser diesen nur ein Laryngeus inf. gereizt wurde. Dann hatte es keine Schwierigkeit, dasselbe zu beobachten, was wir eingehend an der Hand unserer Versuche am Kaninchen beschrieben haben.

Man gewinnt den Eindruck, dafs etwas Besonderes, was sich bei Reizung der N. laryngei inf. ereignet, schuld an dem Unterschiede sei. Verschiedenes könnte hierbei im Spiele sein. In erster Linie ist daran zu denken, dafs möglicherweise in den N. laryngei inf. der Anteil an Vasokonstriktoren besonders grofs sei. Erhebliche Vasokonstriktion würde aber den Effekt der Reizung sekretorischer Nerven zunichte machen. Tatsächlich beobachtet man auch nach einiger Zeit der Reizung aller vier Nerven nicht mehr deutlich die anfänglichen Zeichen der Gefäfserweiterung. Dafs die Schilddrüse reichlich mit Vasokonstriktoren versorgt ist, geht unter anderem auch aus unserer Beobachtung hervor, dafs bald nach der Injektion von Adrenalin die Schilddrüse vollständig erblafst. Derartig intensive Gefäfsverengerung durch Adrenalin kommt den Lehren von Langley und Elliot zufolge nur bei solchen Gefäfsen vor, welche vom Sympathikus versorgt werden. Zwei andere Möglichkeiten wären, dafs entweder die N. laryngei inf. besonders leicht ermüdbar seien, oder dafs die N. laryngei inf. aufserdem noch der Bildung eines Stoffes in der Schilddrüse vorstehen, welche antagonistisch zu der das Adrenalin verstärkenden wirke. Die Aufklärung des Anteiles der N. laryngei inf. sei künftiger Untersuchung vorbehalten. Wir gehen jetzt zur Mitteilung einer Reihe von Versuchen über, die das Gesagte belegen sollen.

1) a. a. O.

Tabelle XV.

Versuch vom 13. Juni. Katze. Chloroformnarkose. 2 N. laryng. sup. und 1 N. laryng. inf. auf Elektroden. Blutdruck von A. fem. Kanüle in V. jug.

Nr.	Zeit	Adrenalininjektion		Reizung der N. laryng.			Blutdrucksteigerung in mm Hg
		Dosis in ccm	Dauer in Sek.	inf. u. sup.	Stärke	Dauer in Sek.	
54		1,8 (0,2/10)	43	—	—	—	50
	5′ 17″ später	›	45	inf.u.sup.	500	60	75
55	11′ 20″ später	1,8 (0,2/10)	48	—	—	—	60
	11′ 25″ ›	›	50	inf.u.sup.	500	95	63
		Vagi durchschnitten.					
56	27′ 46″ später	1,8 (0,2/10)	45	—	—	—	48
	3′ 43″ ›	›	48	inf.u.sup.	500	63	58

Tabelle XVI.

Versuch vom 5. Juli. Katze. Chloroformnarkose. Tracheotomie. Vagi durchschnitten. 4 N. laryng. auf Elektroden.

Nr.	Zeit	Adrenalininjektion		Reizung der N. laryng.			Blutdrucksteigerung in mm Hg
		Dosis in ccm	Dauer in Sek.	inf. u. sup.	Stärke	Dauer in Sek.	
57		0,8 (0,3/10)	18	—	—	—	22
	2′ 25″ später	›	18	inf.u.sup	300	65	26
58	2′ 29″ später	1,8 (0,3/10)	37	—	—	—	25
	3′ 36″ ›	›	37	sup.	400	71	46
59	4′ 18″ später	1,8 (0,3/10)	34	—	—	—	52
	3′ 58″ ›	›	36	sup.	500	60	58
60	4′ 6″ später	1,8 (0,3/10)	31	—	—	—	50
	5′ 19″ ›	›	34	sup.	500	60	56
61	4′ 56″ später	1,8 (0,3/10)	24	—	—	—	45
	5′ 1″ ›	›	25	sup.	500	110	45
62	5′ 44″ später	1,8 (0,4/10)	24	—	—	—	63
	3′ 14″ ›	›	24	inf.	500	60	50
63	5′ später	1,8 (0,4/10)	23	—	—	—	48
		›	23	inf.	500	80	52
64	5′ später	1,8 (0,4/10)	23	—	—	—	46
		›	23	sup.	500	64	52
65	8′ 5″ später	1,8 (0,4/10)	20	—	—	—	48
		›	20	inf.	500	64	56

Aus den hier berichteten Versuchen geht deutlich hervor, dafs auch bei der Katze die Reizung der Schilddrüsennerven eine Verstärkung der Adrenalinwirksamkeit verursachen kann. Beim Durchmustern der Versuchsnummern 54—65 überzeugt man sich, dafs die Reizung der N. laryngei sup. in der Regel dazu führt, dafs die nachfolgende Adrenalininjektion einen gröfseren Blutdruckanstieg macht als die voraufgehende. Nur ein einzigesmal ist der Druckanstieg ohne und mit Schilddrüsennervenreizung absolut gleich; nach unseren vielfältigen Erfahrungen bedeutet aber bei der Katze ein Gleichbleiben bei bald nachfolgender Injektion eine Art Wirksamkeitssteigerung des Adrenalins. Trotzdem rechnen wir begreiflicherweise einen derartigen Fall nicht zu den beweisenden: die von uns mitgeteilten positiven Ergebnisse stellen das entscheidende Beweismaterial dar. Die Tabelle XVI enthält aber auch Fälle, wo ganz unzweifelhaft die Reizung der N. laryngei inf. die Wirksamkeit der nachfolgenden Adrenalininjektion erhöht hatte (Nr. 63 und 65), daneben aber auch einen (Nr. 62), wo gerade die nach und während der Nervenreizung erfolgende Adrenalininjektion einen erheblich geringeren Druckanstieg erzeugt als vorher ohne diese Reizung. Dies ist, wie schon gesagt, ein häufiges Ereignis.

In allen Versuchen an Katzen wurden entweder im Verlaufe derselben oder meist zu Anfang die beiden Vagi durchschnitten. Hauptsächlich leitete uns dabei die Erwägung, dafs auf Grund unserer Erfahrungen am Kaninchen der Wegfall der Depressorerregung eine sehr wichtige Bedingung dafür sei, dafs die Wirksamkeitssteigerung des Adrenalin infolge der Schilddrüsensekretion mit Sicherheit zum Ausdruck gelange. Bei der Katze verlaufen aber die Depressorfasern im Vagus; das gleiche gilt vom Hunde. In der Tat beobachteten wir einige Male, wie sofort nach der Vagusdurchschneidung das Phänomen der Verstärkung der Adrenalinwirkung durch Nervenreizung zustande kam. Manchmal, z. B. in Nr. 54, kommt es auch ohne Vagusdurchschneidung zum Vorschein. Wir wissen zu wenig über die Erregbarkeitsverhältnisse des Depressors bei der Katze, um diese Variationen diskutieren zu können. Die Durchschneidung

der Vagi hat den weiteren Vorteil, dafs die Drucksteigerung durch Adrenalin infolge Wegfalles der zentralen Vagusreizung besser zum Ausdruck kommt und leichter gemessen werden kann. Aber bei einigen Tieren mufs man dafür andererseits Störungen der Atmung mit in den Kauf nehmen, die messende Beobachtungen, wie sie hier nötig sind, vereiteln.

Es ist vielleicht nicht unnütz, ein Beispiel zu bringen, wo die Resultate schwankend waren, weil dadurch manches, was wir erörtert haben, klarer wird.

Tabelle XVII.

Versuch vom 24. Juni. Katze. Chloroform-Äther-Urethannarkose. N. laryngei sup. und inf. auf Elektroden. Blutdruck aus A. fem.

Nr.	Zeit	Adrenalininjektion		Reizung d. N. laryngei sup. u. inf.		Blutdrucksteigerung in mm Hg
		Dosis in ccm	Dauer in Sek.	Stärke	Dauer in Sek.	
66		0,8 (0,2/10)	23	—	—	16
		›	28	300	80	20
		Vagi durchschnitten.				
67		1,8 (0,2/10)	33	—	—	48
		›	39	400	65	46
68	50′ später	1,8 (0,8/10)	28	500	60	46
	2′ 50″ ›	›	26	—	—	30
69	8′ 30″ später	1,8 (0,2/10)	28	—	—	48
	3′ 20″ ›	›	32	700	80	54
70	7′ 41″ später	1,8 (0,2/10)	29	900	61	55
		›	26	—	—	50
71	12′ 10″ später	1,8 (0,2/10)	24	—	—	32
	3′ 35″ ›	›	29	1000	70	36
72	19′ später	1,8 (0,2/10)	34	—	—	24
	5′ ›	›	32	1500	60	28

Die vorstehende Tabelle enthält eine Reihe von positiven Fällen, daneben aber Abweichungen, die wir oben ausführlich erörtert haben. Um die Arbeit nicht ungebührlich auszudehnen, verzichten wir auf die Mitteilung von einer ganzen Reihe von

weiteren Versuchen mit ganz ähnlichen schwankenden Resultaten, wenn alle vier Schilddrüsennerven gereizt wurden. Nur noch ein Beispiel aus vielen sei registriert, wo einzelne auffallende vollständige Versager eintraten.

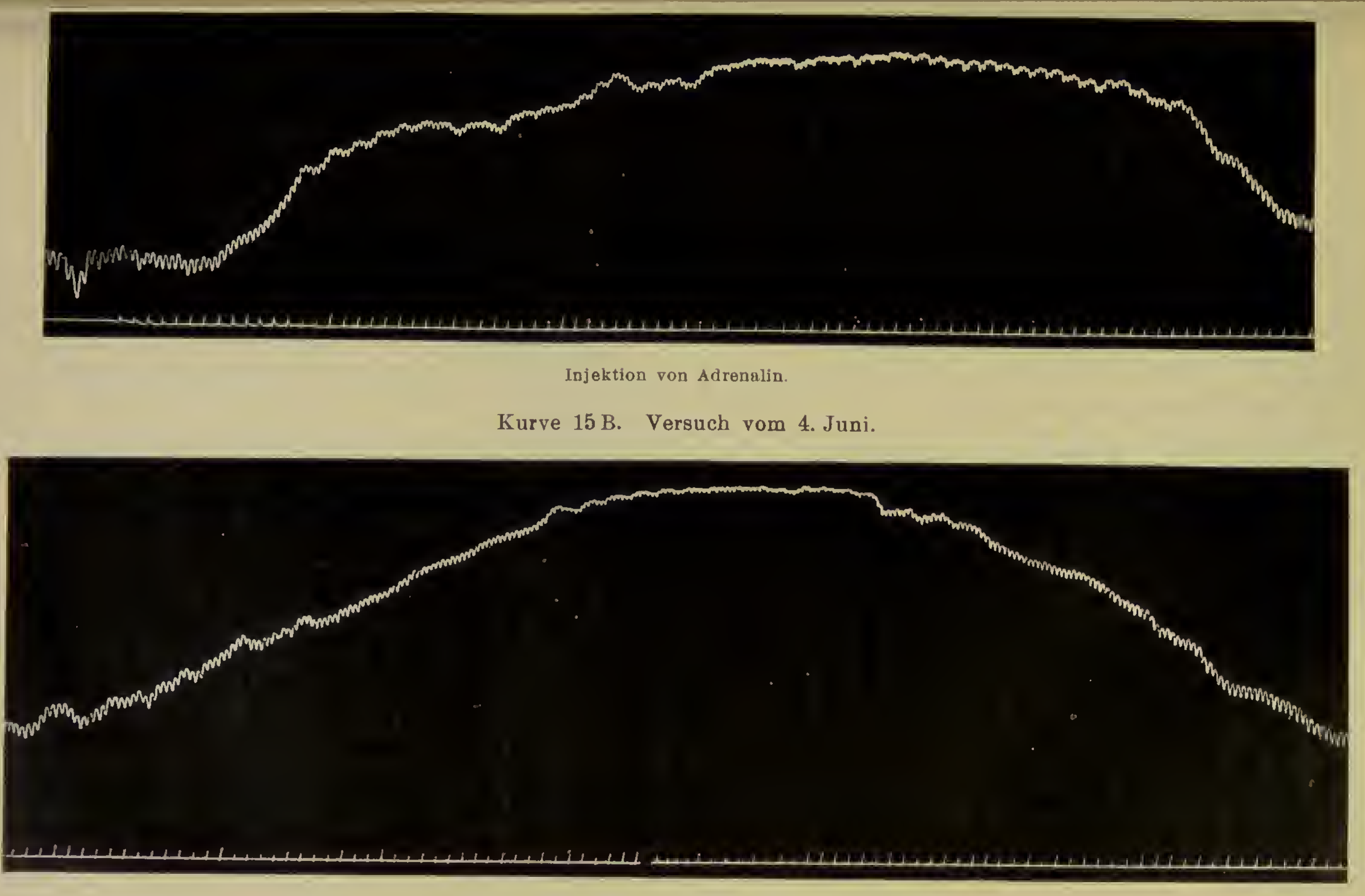
Tabelle XVIII.

Versuch vom 14. Juni. Katze. Chloroform-Äthernarkose.
Alle vier N. laryngei auf Elektroden. Vagi durchschnitten.

Nr.	Zeit	Adrenalininjektion		Reizung d. N. laryngei sup. u. inf.		Blutdrucksteigerung in mm Hg
		Dosis in ccm	Dauer in Sek.	Stärke	Dauer in Sek.	
73		1,4 (0,2/10)	48	—	—	50
	9′ 35″ später	›	53	—	125	80
74	22′ 20″ später	1,4 (0,2/10)	58	—	—	58
	3′ 38″ ›	›	55	400	60	kl. Senkung
75	4′ später	1,8 (0,2/10)	60	—	—	50
	2′ 54″ ›	›	60	400	64	— 4
76	3′ 40″ später	1,8 (0,3/10)	45	—	—	57
	14′ 5″ ›	›	50	400	99	40
	2′ ›	›	35	—	—	0
77	10′ später	1,6 (0,6/10)	32	—	—	56
	? ›	›	31	500	62	58

Solche merkwürdige Versager haben wir nur bei Katzen und nur in solchen Fällen, wo die N. laryngei inf. mitgereizt wurden, beobachtet. Es mufs, wie schon gesagt, das Verhalten der N. laryngei inf. noch eigener Untersuchung vorbehalten werden. Aber selbst in einem derartigen Versuche sehen wir eingangs eine sehr erhebliche Verstärkung der Adrenalinwirkung durch die gleichzeitige Reizung der Schilddrüsennerven.

Eine Erscheinung, der wir schon beim Kaninchen begegnet sind, ist bei Katzen noch ausgeprägter, und das ist die viel längere Dauer des infolge Adrenalininjektion erhöhten Druckes während der Reizung der Schilddrüsennerven. Ein anschauliches Beispiel davon soll Kurve 15a und 15b liefern, einem Versuche vom 4. Juni entstammend, wo ein N. laryngeus sup. und ein N. laryngeus inf. gereizt wurden. 15a ist die Wirkung



Injektion von Adrenalin.

Kurve 15 B. Versuch vom 4. Juni.

Reizung der Schilddrüsennerven und Adrenalininjektion.

der alleinigen Adrenalininjektion; Kurve 15b gibt die Wirkung der zweiten Adrenalininjektion wieder, unter dem gleichzeitigen Einflusse von Reizung der Schilddrüsennerven. Bei der Katze haben wir in vielen Fällen, wo keine oder wenigstens keine sehr ausgesprochene Vergröfserung des Druckanstieges zu beobachten war, eine sehr deutliche Verlängerung der Wirkungsdauer des Adrenalins eintreten sehen. Die Bedeutung dieser Tatsache liegt darin, dafs sie ganz im Einklange steht mit der von Kraus und Friedenthal[1]) gefundenen Tatsache, dafs die gleichzeitige Injektion von Schilddrüsenprefssaft und Adrenalin die Wirkungsdauer des letzteren verlängere. Denn darin liegt ein bemerkenswerter Hinweis, dafs die Reizung der Schilddrüsennerven tatsächlich die Bildung eines Stoffes fördere, der im Schilddrüsenprefssaft vorhanden war. Wir kommen im nächsten Abschnitte hierauf zurück. Unsere Erfahrungen über die merkwürdigen Erscheinungen, die öfters bei Reizung der N. laryngei inf. eintraten, legten es nahe, auch beim Kaninchen den Erfolg der Reizung der N. laryngei inf. zu prüfen. Hierüber gibt die nachfolgende Tabelle XIX Aufschlufs.

Tabelle XIX.

Versuch vom 27. Juli. Kaninchen. Morphium-Äthernarkose.
Beide N. laryngei inf. auf Elektroden. N. depressor durchschnitten.
Blutdruck von A. fem. Adrenalinlösung (0,2/10).

Nr.	Zeit	Adrenalininjektion		Reizung des N. laryngei inf.		Blutdrucksteigerung in mm Hg
		Dosis in ccm	Dauer in Sek.	Stärke	Dauer in Sek.	
78	10 h 26′ 30″	1	19	—	—	40
	29′ 15″	1	19	300	65	52
79	10 h 34′ 35″	1	22	—	—	50
	39′ 45″	1	23	300	65	40
80	10 h 45′ 32″	1	22	—	—	48
	54′ 5″	1	22	400	69	54
81	10 h 58′ 3″	1	13	—	—	57
	11 » 4′ 50″	1	15	400	70	44
	10′ 15″	1	15	—	—	46

1) a. a. O.

Zweimal in dieser Versuchsreihe, in Nr. 78 und Nr. 80, verursacht die Nervenreizung deutlich eine Verstärkung der Adrenalinwirkung, so daſs die Befähigung auch der N. laryngei inf. hierzu füglich nicht bezweifelt werden kann. Aber dann ereignet sich wiederum genau das gleiche wie bei der Katze. In Nr. 79 und in Nr. 81 ist die Wirkung gerade während der Nervenreizung viel geringer als ohne dieselbe, und, was auſserdem beachtenswert erscheint, es macht den Eindruck, als ob jedesmal erst hinterher, an der nachfolgenden Injektion ohne Reizung erkenntlich, eine gewisse Verstärkung eintrete. Ähnliches sahen wir auch in unseren Katzenversuchen. Kurz, es ist, was die N. laryngei inf. betrifft, noch ein komplizierter Faktor vorhanden, der näherer Untersuchung bedarf.

Schlieſslich seien noch in Tabelle XX und XXI Erfahrungen am Hunde berichtet.

Tabelle XX.

Versuch vom 15. Juli. Hund. Morphium-Äthernarkose.
N. laryngei sup. u. inf. auf Elektroden. Vagi durchschnitten.
Sonstige Präparation wie Tab. XIX. Adrenalinlösung (0,1/10).

Nr.	Zeit	Adrenalininjekt.		Reizung der N. laryngei			Blutdrucksteigerung in mm Hg
		Dosis in ccm	Dauer in Sek.	Nerven	Stärke	Dauer in Sek.	
82		1,8	38	—		—	38
		›	40	N. sup.	400	65	40
	10 ′ später	›	38	›	›	71	50
83	3 ′ 45 ″ später	1,8	34	—	—	—	48
		›	34	N. inf.	400	70	34
84	11 ′ 35 ″ später	1,8	39	—	—	—	42
	4 ′ 25 ″ ›	›	40	N. inf.	400	95	35
85	18 ′ später	1,8	26	—	—	—	26
	4 ′ 10 ″ ›	›	30	N. sup.	400	95	36
86	10 ′ später	1,8	30	—	—	—	38
		›	30	N. sup.	400	115	45
87	5 ′ später	1,8	30	—	—	—	40
		›	32	N. sup.	400	32	38

Tabelle XXI.

Versuch vom 14. Juli. Hund. Äther-Morphiumnarkose.
N. laryngei sup. auf Elektroden. Vagi durchschnitten.

Nr.	Zeit	Adrenalininjektion		Reizung des N. laryngei sup.		Blutdrucksteigerung in mm Hg
		Dosis in ccm	Dauer in Sek	Stärke	Dauer in Sek.	
88	10 h 51′	1 (0,2/10)	19	—	—	56
		»	21	400	91	70
	59′	»	—	—	—	60
89	11 h 10′	1 (0,1/10)	21	500	94	40
		»	»	—	—	28
		»	»	500	120	26
90	11 h 49′	1 (0,1/10)	19	—	—	52
	55′	»	»	400	60	78
	12 » 2′	»	»	—	—	72
	8′	»	»	400	60	72
	14′	»	18	—	—	70
	20′	»	»	400	60	64
	26′	»	»	—	—	56

In beiden Versuchsreihen haben wir eine ganze Reihe von Beispielen dafür, dafs Reizung der Schilddrüsennerven die Wirksamkeit des Adrenalins erhöht, so Nr. 82, Nr. 85 und Nr. 86 der Tabelle XX und Nr. 88 und Nr. 90 der Tabelle XXI. Es gilt demnach auch für den Hund der Satz, dafs Reizung der Schilddrüsennerven die Sekretion eines Stoffes veranlafst, der fördernd auf das Adrenalin wirkt. Daneben bieten aber die vorstehenden Versuche am Hunde einige Punkte, denen ein gewisses Interesse zukommt. Da ist zunächst wieder einmal in sehr offenkundiger Weise erkennbar (Tab. XX), dafs jedesmal die Reizung der N. laryngei inferiores versagt, während im Gegensatz hierzu die Reizung der N. laryngei sup. wirksam ist, wenn nicht die Ermüdung in Spiel tritt. Die Ermüdung nun und ein zweites Phänomen sind die weiteren Punkte, die in vorstehenden Versuchen charakteristisch zutage treten. In Nr. 89 z. B. sieht man, wie drei aufeinanderfolgende Adrenalininjektionen eine geringere Blutdrucksteigerung machen. Die erste der drei Injektionen ist hoch, weil gleichzeitig Reizung der Schilddrüsen-

nerven stattfand. In Nr. 90 erzielt die erste Injektion von Adrenalin, weil eine längere Pause seit der letzten Injektion dazwischen fällt, eine recht hohe Blutdrucksteigerung. Trotzdem verursacht die nächste 6 Minuten später folgende Adrenalininjektion eine um 22 mm höhere Blutdrucksteigerung, eben weil eine Reizung der Schilddrüsennerven dieser Adrenalininjektion vorausgegangen ist und sie begleitet. Während der nachfolgenden Injektionen von Adrenalin erreichen die Höhen des Blutdruckes annähernd gleich grofse Werte. Das Zustandekommen dieser Tatsache erklären wir uns auf folgende Weise. Nach einer ergiebigen Schilddrüsennervenreizung bleibt infolge des abgesonderten und noch nicht unwirksam gewordenen oder verbrauchten Sekretes die Wirksamkeit der nächsten Adrenalininjektion noch hoch. 6 Minuten später erfolgt eine neue Adrenalininjektion mit Schilddrüsenreizung. Es heben sich die Wirksamkeitsverminderung infolge Ermüdung und die Wirksamkeitssteigerung infolge der Schilddrüsensekretion annähernd gerade auf. Die Erklärungsweise trifft für die übrigen Fälle der Nr. 90 gleichfalls zu, nur dafs die fortschreitende Ermüdung gegenüber Adrenalin mehr und mehr zunimmt. Inwieweit in diesen, wie übrigens auch in allen anderen Versuchsreihen die Ermüdung der sekretorischen Nerven mit in Spiel tritt, ist nicht ersichtlich, dieselbe mufs aber stets mit in Erwägung gezogen werden.

Wenn behauptet wird, dafs die Reizung der Schilddrüsennerven zur Bildung eines Sekretes führt, dessen Wirkung nicht sofort abklingt, — im einzelnen wird das wohl von der Stärke und Dauer der Schilddrüsennervenreizung sowie vom Zustand der Drüse selbst abhängen — so beruht diese Behauptung nicht allein auf Beobachtungen, wie sie soeben mitgeteilt wurden, sondern sie stützt sich auch auf ganz analoge Erfahrungen nach Injektion von Schilddrüsenextrakt.

Überblicken wir zum Schlusse noch einmal die Resultate der Reizung der Schilddrüsennerven bei Kaninchen, Katzen und Hunden, so ergibt sich, dafs bei allen drei Tierarten die Reizung der Schilddrüsennerven die Wirksamkeit einer intravenös

injizierten Adrenalindosis zu erhöhen vermag. Hieraus folgt, dafs diese Reizung der Laryngei sup. auf die Schilddrüsc einen analogen Einflufs ausüben mufs wie etwa die Reizung der Chorda tympani auf die Speicheldrüse, und dafs ein inneres Sekret von der Schilddrüse auf Nervenreizung hin geliefcrt wird, welches das Adrenalin in seiner Wirksamkeit zu steigern vermag. Es darf wohl behauptet werden, dafs die Versuchsreihen dieses Abschnittes die Lehre von der inneren Sekretion der Schilddrüse in einer neuen Weise experimentell zu sichern geeignet erscheinen.

Exstirpation der Schilddrüse und der Einfluß von Injektion von Schilddrüsenextrakt und Jodothyrin.

In den vorausgehenden Abschnitten wurde auf Grund der gewonnenen Versuchsergebnisse behauptet, dafs die Reizung der Schilddrüsennerven zur Bildung eines inneren Sekretes führe. Diese Behauptung stützte sich darauf, dafs die beobachteten Erscheinungen auch bei einer sorgsamen Kritik der Experimente kaum eine andere Deutung zuliefsen. Nur eine letzte wichtigste Art der Beweisführung fehlt noch. Wenn wirklich die Reizung der Laryngei deshalb die besprochenen Erscheinungen verursacht, weil diese Nerven als echte Sekretionsnerven die Bildung eines inneren Sekretes veranlassen, und nichts anderes, bisher nicht Aufgedecktes oder Übersehenes im Spiele war, so müssen die Erscheinungen nach Exstirpation der Schilddrüse wegfallen. Dies ist nun thatsächlich der Fall. Wir haben auf zweifache Weise den Beweis geführt, dafs bei Fehlen der Schilddrüse die Reizung der Laryngei ohne jeden Einflufs auf Depressorerregbarkeit und Wirksamkeit des Adrenalins sei. Einmal haben wir die Schilddrüse einige Tage vorher exstirpiert und die genannten Erscheinungen später geprüft. Anderseits haben wir in einzelnen Versuchen, in denen die Reizung der Laryngei in sehr markanter Weise Depressorerregbarkeit und Adrenalinwirksamkeit beeinflufst hatte, zum Schlufs die Schilddrüse exstirpirt und darauf die Prüfung nochmals wiederholt. Auch

dann unterblieb jeder Einflufs der Laryngeusreizung auf die genannten Erscheinungen.

Die Schilddrüsenexstirpation wurde am Kaninchen ausgeführt. Unter aseptischen Kautelen entfernten wir die Schilddrüse und die Nebenschilddrüsen. Die Nerven wurden sorgsam geschont. Die Wunde heilte per primam und vier Tage später, als der entscheidende Versuch angestellt wurde, zeigte das Tier, ebensowenig wie vorher, irgendwelche krankhafte Symptome Tabelle XXII enthält die Versuchsresultate, welche sowohl hinsichtlich der Depressorerregbarkeit wie hinsichtlich der Adrenalinempfindlichkeit am thyreoidektomierten Tiere erhalten wurden.

Tabelle XXII.

Versuch vom 4. Juli. Kaninchen. Am 1. Juli thyreoidektomiert. Morphium-Äthernarkose. N. laryngei sup. auf Elektroden.

A. Prüfung der Depressorerregbarkeit.

Nr.	Reizung des N. depressor		Reizung der N. laryngei sup.		Blutdrucksenkung in mm Hg
	Stromstärke	Dauer in Sek.	Stromstärke	Dauer in Min.	
91	30	10	—	—	24
	30	10	300	1	24
92	30	10	—	—	24
	30	10	300	1	24
93	30	10	—	—	22
	30	10	400	—	22

B. Prüfung der Adrenalinempfindlichkeit.

Nr.	Zeit	Adrenalininjektion			Reizung der N. laryngei sup.		Blutdrucksteigerung in mm Hg
		Menge in ccm	Dauer in Sek.	Konzentration	Stärke	Dauer in Min.	
94		1,8	28	0,2/10	400	1	74
	4 ′ 33 ″ später	1,8	28	›	—	—	80
95	3 ′ 30 ″ später	1,8	28	0,2/10	400	—	72
	›	1,8	28	›	—	—	72

Wir betrachten zunächst die Verhältnisse der Erregbarkeit des N. depressor. Trotz der Thyreoidektomie ist die Erregbarkeit der Nerven eine sehr hohe. Auch Cyon[1]) hat in einem Fall seiner Versuche gefunden, dafs im Gegensatz zu den meisten thyreoidektomierten Tieren die Depressores noch ziemlich erregbar waren. Im vorliegenden Versuche ist die Erregbarkeit für den elektrischen Reiz genau so hoch wie bei irgendeinem normalen Tier, was um so bemerkenswerter ist, als wir mit sehr viel geringeren Reizstärken gearbeitet haben als in Cyons Versuchstabellen je eine angegeben ist. Auf die Erregbarkeit des Depressors hat nun in diesem Versuche die Reizung der N. laryngei sup. nicht den geringsten Einflufs. In den drei Versuchsnummern 91—93 ist die Blutdrucksenkung mit und ohne Laryngeusreizung die gleiche. Da dieser Versuch in nichts anderem von den früheren sich unterscheidet als durch das Fehlen der Schilddrüse, so mufs in diesem Umstande die Ursache gelegen sein, dafs während der Laryngeusreizung die Erregbarkeit des Depressor nicht gröfser wurde. Umgekehrt wird man daher zu dem früher betrachteten Satze gelangen, dafs es die Wirkung der Laryngei auf die Schilddrüse ist, welche das Phänomen der Erregbarkeitserhöhung des Depressors veranlafst.

Genau zum gleichen Ergebnis gelangt man beim Betrachten der Erfolge von Adrenalininjektion ohne und mit Reizung der N. laryngei sup. Um die Versuche entscheidender zu gestalten, liefsen wir in Nr. 94 und Nr. 95 die Adrenalininjektionen mit Laryngeireizung denen ohne Nervenreizung vorangehen, damit der Einwand ausgeschlossen sei, dafs etwa die zweite Injektion — früher war diese meist diejenige mit Nervenreizung — wegen Abstumpfung gegen Adrenalin niedriger ausfiele. Es zeigt sich, dafs in Nr. 95 beide Adrenalininjektionen genau die gleiche Blutdrucksteigerung machten, in Nr. 94 sogar die nachfolgende Adrenalininjektion ohne Nervenreizung um ein kleines den Blutdruck mehr in die Höhe trieb. Es vermag also die Reizung

---

1) E. v. Cyon, Beiträge zur Physiologie der Schilddrüsen usw. Pflügers Archiv Bd. 70 S. 170/171.

der N. laryngei, wenn die Schilddrüse fehlt, die Wirksamkeit von Adrenalin nicht zu erhöhen.

Es sei noch darauf hingewiesen, dafs die Versuche der Tabelle XXII nicht allein für die Kritik der Versuchsergebnisse von Bedeutung sind, sondern auch einen weiteren Beitrag für die Brauchbarkeit der Methodik liefern (s. o.) In Teil A der Tabelle XXII sehen wir, dafs sechs aufeinanderfolgende Reizungen des Depressor fast quantitativ dieselbe Blutdrucksenkung erzeugen. In Teil B liefern vier aufeinanderfolgende Adrenalininjektionen fast genau dieselbe Blutdrucksteigerung.

Obwohl die soeben mitgeteilten Versuche entscheidend sind, glaubten wir auch einige Erfahrungen an »akuten Versuchen« erwerben zu müssen. Der »akute Versuch« hat den grofsen Vorteil, dafs man an ein und demselben Tiere unter sonst gleichen Bedingungen die betreffenden Erscheinungen vor und nach der Schilddrüsenexstirpation untersuchen kann. Ferner wird der Einwand hinfällig, dafs infolge der operativen Eingriffe bei der Schilddrüsenexstirpation makroskopisch nicht wahrnehmbare Veränderungen in den Nerven eingetreten seien, denen es zuzuschreiben sei, dafs die Versuche jetzt anders ausfielen. Wir haben daher in einer Reihe von Versuchen, bei denen durch die Reizung der N. laryngei entweder die Erregbarkeit des N. depressor oder die Wirksamkeit des Adrenalins in markanter Weise gesteigert wurden, die Schilddrüse exstirpiert und darauf sofort noch einmal die genannten Phänomene geprüft.

In den nachfolgenden Tabellen geben wir Beispiele des Effektes der Exstirpation der Schilddrüse. Um gehörig vergleichen zu können, ist es erforderlich, die vorausgehenden Wirkungen vor der Schilddrüsenexstirpation vor Augen zu haben. Die vor der Schilddrüsenexstirpation erhaltenen Werte haben wir schon früher in anderem Zusammenhange mitgeteilt. Um nicht zu viel Raum in Anspruch zu nehmen, werden daher hier nur die kurz vor der Schilddrüsenexstirpation erhaltenen Resultate zum Vergleiche vorangestellt.

Tabelle XXIII.

Versuch vom 20. Juni. Kaninchen. Morphium-Äthernarkose.
Beide N. laryngei sup. auf Elektroden.

A. Prüfung der Depressorerregbarkeit.

Nr.		Vor Schilddrüsenexstirpation		Nach Schilddrüsenexstirpation	
		Stromstärke	Blutdrucksenkung in mm Hg	Stromstärke	Blutdrucksenkung in mm Hg
96	Depressor allein	80	14	80	16
	{ Depressor	80	40	80	15
	{ N. laryngei sup.	300		400	
97	Depressor allein	80	13	100	25
	{ Depressor	80	24	100	15
	{ N. laryngei sup..	300		400	

B. Prüfung der Adrenalinwirksamkeit.

Nr.	Vor Schilddrüsenexstirpation					Nach Schilddrüsenexstirpation				
	Adrenalininjektion		Reizung der N. laryngei sup.		Blutdrucksteigerung i. mm Hg	Adrenalininjektion		Reizung der N. laryngei sup.		Blutdrucksteigerung in mm Hg
	Menge in ccm	Dauer in Sek.	Stärke	Dauer		Menge in ccm	Dauer in Sek.	Stärke	Dauer	
98	0,8	22	—	—	50	0,8	16	—	—	45
	0,8	26	300	1′ 11″	62	0,8	16	400	1′	28
	0,8	19	—	—	28					
	0,8	25	400	1′	34					

Die Versuchsreihen der Tabelle XXIII haben ein ganz eindeutiges Resultat. Es handelte sich um ein Kaninchen, bei welchem mehrmals die Reizung der N. laryngei sup. sowohl die Erregbarkeit des N. depressor wie die Wirksamkeit von Adrenalin erhöht hatte. Alles dies fiel fort, sobald die Schilddrüse exstirpiert worden war. In Nr. 96 (Kolonne »Nach Schilddrüsenexstirpation«) ist die Blutdrucksenkung ohne und mit Reizung der N. laryngei sup. gleich grofs, in Nr. 97 (Kolonne »Nach Schilddrüsenexstirpation«) ist die Blutdrucksenkung bei alleiniger N. Depressorreizung wesentlich gröfser. In Nr. 98 wird dann die Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin geprüft. Da durch die Schilddrüsenexstirpation und die Prüfung der Depressorerregbarkeit danach eine geraume Zeit

verging, ist die Wirkung der ersten Adrenalininjektion ohne Nervenreizung eine beträchtliche. Die darauffolgende Adrenalininjektion mit vorausgehender und sie begleitender Reizung der N. laryngei sup. treibt den Blutdruck viel weniger hoch, 28 mm Hg gegenüber 45 mm Hg. Damit ist der Beweis erbracht, dafs das Fehlen der Schilddrüse verhindert, dafs die Reizung der N. laryngei irgendeinen Einflufs auf die Wirksamkeit des Adrenalin ausübt. In der nachfolgenden Tabelle XXIV seien noch zwei Beispiele gebracht, eines von der Katze und eines vom Hunde, in denen gezeigt wird, dafs die Exstirpation der Schilddrüse eine vorher prompt eintretende Wirksamkeitssteigerung des Adrenalins durch Reizung der N. laryngei sup. beseitigt.

Tabelle XXIV.

Versuch vom 13. Juni. Katze. Versuch vom 15. Juli. Hund.

I.						II.				
Adrenalininjektion		Reizung der N. laryng. sup. u. eines inf.		Blutdrucksteigerung in mm Hg	Zeit	Adrenalininjektion		Reizung der N. laryng. sup.		Blutdrucksteigerung in mm Hg
Menge in ccm	Dauer in Sek.	Stärke	Dauer			Menge in ccm	Dauer in Sek.	Stärke	Dauer	
A. Vor Schilddrüsenexstirpation.										
1,8	45	—	—	48	12h 56′ 28″	1,8	20	—	—	22
1,8	48	500	1′ 3″	58		1,8	22	500	1′ 20″	36
B. Nach Schilddrüsenexstirpation. Nr. 99 u. 100.										
1,8	52	—	—	56	1h 30′ 10″	1,8	17	—	—	42
1,8	54	500	1′ 4″	30	1h 34′ 40″	1,8	17	500	1′	42

Der unter Nr. I protokollierte Teil der Tabelle XXIV entstammt einem Versuche an der Katze, in welchem ausnahmslos mehrfach wiederholte Reizung der N. laryngei die Wirksamkeit einer nachfolgenden Adrenalininjektion erhöhte. Dies geht auch klar aus dem letzten Beispiel vor der Schilddrüsenexstirpation hervor, wo die von der Laryngeusreizung begleitete Adrenalininjektion den Blutdruck um 10 mm Hg höher hebt als vorher. Das Bild ändert sich sofort mit der Exstirpation der Schilddrüse; die zweite, von der Laryngeusreizung begleitete Adrenalininjektion hat einen um 26 mm Hg geringeren Effekt als die vorausgehende

Injektion. Nach Wegfall der Schilddrüse kommt eben nichts weiter zum Vorschein als die Abstumpfung gegen die zweite Adrenalininjektion. Teil II der Tabelle XXIV zeigt genau das gleiche für den Hund. Auch hier fällt nach Entfernung der Schilddrüse jeder Einflufs der Laryngeusreizung, der vorher sehr ausgeprägt war, auf die Wirksamkeit der Schilddrüsenreizung aus.

Das Ergebnis sämtlicher Versuche dieses Abschnittes gestattet zusammenfassend die Behauptung aufzustellen, dafs die Änderungen der Erregbarkeit des Depressors und der Wirksamkeit von Adrenalin, die man bei Reizung der Laryngei beobachtet, ausschliefslich daher rühren, dafs diese Nerven Fasern für die Schilddrüse enthalten. Denn ohne Schilddrüse treten diese Erscheinungen nicht ein. Der noch ausstehende entscheidende Beweis für das Vorhandensein von innerer Sekretion der Schilddrüse und für sekretorische Nerven derselben ist durch die letzten Versuche geliefert.

Der nächste Schritt in der Erkenntnis, den machen zu können äufserst erwünscht sein würde, wäre, die Substanz oder die Substanzen festzustellen, von denen die gefundenen eigentümlichen Wirkungen abhängen und die als das eigentliche innere Sekret der Schilddrüse anzusprechen wären. Wenn es gelingen würde, durch Injektion einer bestimmten, aus der Schilddrüse stammenden Substanz dieselben Wirkungen zu erzielen wie bei Reizung der N. laryngei erhalten wurden, so wäre damit auch gewissermafsen auf dem Wege der Synthese der ergänzende neue Beweis für die innere Sekretion der Schilddrüse erbracht.

Nun ist es am nächstliegenden, hierbei an das Jodothyrin zu denken, nicht allein deshalb, weil es von Baumann und manchen anderen als eine für die Schilddrüse spezifische Substanz erklärt wurde und bei Verfütterung die Symptome mangelnder Schilddrüse zu beeinflussen vermochte, sondern besonders deshalb, weil v. Cyon[1]) tatsächlich die Erhöhung der Erregbarkeit des N. depressor durch Injektion von Jodothyrin angegeben hat. Wir haben deshalb zunächst eine Anzahl von Versuchen

1) a. a. O.

mit Baumanns Jodothyrin angestellt. Die Farbenwerke F. Bayer & Co., Elberfeld, hatten die Güte, uns zu unseren Versuchen eine gröfsere Quantität alkalischer Jodothyrinlösung zur Verfügung zu stellen, welche nach Angabe der Firma in 1 ccm 0,9 mg Jod enthielt und genau dieselbe Lösung war, welche einst von der Firma an v. Cyon geliefert worden war. Diese Lösung haben wir benutzt, um zu prüfen, ob durch deren Injektion die Erregbarkeit des Depressors und die Wirksamkeit des Adrenalin beeinflufst würde. Die Lösung des Jodothyrin ist eine alkalische, und daher war vorerst zu untersuchen, ob etwa diese alkalische Lösung ohne Jodothyrin irgendwelchen Einflufs auf die genannten Erscheinungen besäfse. Namentlich mit Rücksicht auf das Adrenalin war diese Prüfung geboten. Denn durch die Untersuchungen von Kretschmer ist bekannt, dafs Alkali die Wirkung des Adrenalin hemmt, Säure dieselbe steigert. Es hat sich gezeigt, dafs eine alkalische Lösung von der Stärke der Bayerschen Jodothyrinlösung weder auf die Depressorerregbarkeit noch auf die Wirksamkeit von Adrenalin irgendeinen Einflufs äufserte.

Des ferneren war zu prüfen, ob die Injektion von Jodothyrinlösung, ohne dafs sonst ein Eingriff gemacht wurde, die Höhe des Blutdruckes oder die Pulszahl zu ändern vermöge. Wir konnten nur das konstatieren, was auch anderweitig bekannt war, sowohl durch v. Cyon als auch neuerdings namentlich durch v. Fürth und Schwarz, nämlich, dafs bei Kaninchen nichts sonderliches zu registrieren ist, bei Katzen aber eine tiefe Drucksenkung eintritt. Selbst bei Katzen haben wir nicht ausnahmslos, sondern nur in der Mehrzahl der Fälle die Drucksenkung beobachtet, die bei vorsichtiger Injektion sehr bald vorübergeht.

Bei Prüfung der Erregbarkeit des Depressors und der Wirksamkeit des Adrenalins nach Jodothyrininjektion haben wir uns genau der Methodik bedient, die oben beschrieben und im ganzen bisherigen Verlaufe der Arbeit benutzt wurde. Wir hatten nun erwartet, dafs Jodothyrin jedenfalls die Erregbarkeit des Depressor erhöhen würde. Einigermafsen zu unserem Erstaunen

konnten wir keine solche Steigerung beobachten, sondern die Erregbarkeit blieb konstant. Auch in bezug auf das Adrenalin war unser Ergebnis ganz negativ, wir konnten keine Verstärkung der Adrenalinwirksamkeit durch Jodothyrin beobachten. Um Raum zu sparen, verzichten wir auf die Wiedergabe unserer negativen Erfahrungen. Da unsere Methodik bekannt ist, genügt die Konstatierung der Tatsache.

Hinsichtlich des Jodothyrin schliefsen sich unsere Beobachtungen demnach denjenigen Autoren an, welche eine spezifische Bedeutung des Jodothyrin, namentlich für die Kreislauforgane, leugnen. Wir haben auch oben darauf hingewiesen, dafs neuerdings eine ganze Anzahl von Tatsachen und Erwägungen vorgebracht worden sind, welche gar nicht dafür sprechen, dafs Jodothyrin das innere Sekret der Schilddrüse sei, und unsere eigenen Erfahrungen lassen uns gleichfalls sehr daran zweifeln. Aber zunächst besteht das Dilemma, dafs wir bei Reizung der Schilddrüsennerven eine Erhöhung der Depressorerregbarkeit beobachten, die wegfällt, wenn die Schilddrüse entfernt wird, dafs v. Cyon vorher bei Jodothyrinlösung die gleiche Steigerung der Depressorerregbarkeit beobachtet hatte, wir aber dieselbe vermissen. Der Zusammenhang wäre ein viel verständlicherer und in sich harmonischer, wenn wir unseren Nachweisen eine Bestätigung der v. Cyonschen Befunde angliedern könnten. Bei dieser merkwürdigen Sachlage bleibt nichts anderes übrig, als zu untersuchen, woher wir, wie andere teils zitierte Autoren, zu einer Nichtbestätigung der Angaben v. Cyons hinsichtlich des Einflusses von Jodothyrin auf die Depressorerregbarkeit gelangt sind.

An unserer Methodik kann es nicht gelegen sein, denn wir haben ja tatsächlich in unseren anderen Versuchen die Erhöhung der Depressorerregbarkeit leicht nachweisen können. Hätte in unseren Versuchen das Jodothyrin eine ähnliche Wirkung besessen, so wäre sie uns unfehlbar nicht entgangen. Und bekräftigt wird dies weiter dadurch, dafs es uns gelungen ist, wie gleich zu besprechen sein wird, die Erhöhung der Depressorerregbarkeit bei Injektion von Schilddrüsenextrakt nachzuweisen. Es müssen also andere Möglichkeiten der Erklärung erwogen

werden. Es könnte sein, dafs die Anzahl unserer diesbezüglichen Versuche mit Jodothyrin zu klein war, ähnlich wie Gerhardt auf dem Münchener Kongrefs für innere Medizin bei einer analogen Nachprüfung der von v. Cyon angeregten Fragen erst nach sehr zahlreichen negativen Fällen in zwei Fällen positive Ergebnisse gewann. Diese Möglichkeit wollen wir nicht ganz ausschliefsen, immerhin mufs aber dann bemerkt werden, dafs das Jodothyrin gegenüber dem durch Nervenreizung geförderten Sekret und gegenüber den Extrakten von Schilddrüsen sich sehr unterwertig erweist, wenn es öfters wie diese versagen kann. Eine andere Möglichkeit wäre die, dafs, da das Jodothyrin keine chemisch reine Substanz ist, aus unbekannten Gründen dem gewissenhaft auf gleiche Weise hergestellten Präparat verschiedene Mengen des eigentlich wirksamen Stoffes anhaften.

Aber schliefslich mufs noch an eine letzte Möglichkeit gedacht werden, nämlich ob aus Cyons eigenen Versuchen mit unfehlbarer Sicherheit hervorgeht, dafs Jodothyrininjektion die Erregbarkeit des Depressors erhöht. Wir haben die einzelnen Versuchstabellen der öfters erwähnten Arbeit von v. Cyon in Pflügers Archiv, Bd. 70, daraufhin nochmals eingesehen und haben gefunden, dafs sie zur Kritik mancherlei Veranlassung geben. Ganz allgemein gilt von allen Versuchen, dafs sie nicht mit der strengen Methodik ausgeführt worden sind, die für derartige Versuche sich uns als erforderlich herausgestellt hat und die wir im Eingange der Arbeit geschildert haben. In keinem der v. Cyonschen Versuche wird eine Angabe über die Zeitdauer der Depressorreizung gemacht; ungleich lang dauernde Reizungen geben auch einen ungleich grofsen Effekt. Meist wurde alleinige Morphiumnarkose gemacht; diese klingt aber in längeren Versuchen ab, und dann kann in späteren Versuchsphasen die Nervenerregbarkeit an und für sich gröfser sein als in früheren. Schliefslich sind meistens die Stromstärken, die v. Cyon angewandt hat, für den Depressor ziemlich stark; in keinem Falle unter 100 Einheiten des Kroneckerschen Schlittens, sonst aber 200 und mehr. Wir sind mit Stromstärken von 30—80 ausgekommen und haben dabei das Induktorium mit einem ein-

zigen Akkumulator gespeist, während in v. Cyons Versuchen nach dem damaligen Usus des Berner Laboratoriums drei Elemente einer Tauchbatterie benutzt wurden, wodurch der Unterschied in den angewandten Reizstärken noch gröfser wird.

Was nun die einzelnen einschlägigen Versuche v. Cyons anbetrifft, so kommt zunächst Tabelle VII (S. 162 a. a. O.) in Betracht. Tatsächlich beträgt in diesem Versuche die Drucksenkung bei Depressorreizung vor Injektion von Jodothyrin 40 und 34 mm Hg, nach Injektion von Jodothyrin aber 54 und 82 mm Hg. Da die Reizstärke in diesem Versuche nur 100 Einheiten beträgt, wäre er scheinbar sehr beweisend, wenn man etwas über die Reizdauer im einzelnen Falle wüfste und wenn nicht der weitere Unterschied zwischen vor und nach der Injektion von Jodothyrin bestände, dafs vorher der intakte, nachher aber der durchschnittene Depressor gereizt wird. In Tabelle VIII (S. 163 a. a. O.) fehlt jede Prüfung vor der Jodothyrininjektion, wodurch der Versuch an Beweiskraft einbüfst. In Tabelle IX (S. 164 a. a. O.) mufs trotz mehrfacher Injektion von Jodothyrin die Stromstärke des Reizes von 200 zu 300 und schliefslich 400 gesteigert werden. Die Versuche der Tabellen VIII und IX schliefsen damit, dafs das Tier nach einer Depressorreizung unter tiefer Blutdrucksenkung und Diarrhoe zugrundegeht. Ganz abgesehen davon, dafs im zweiten Falle Chloralhydrat gegeben wurde, wird man dieses Ereignis viel ungezwungener als einen typischen Operationsunglücksfall (etwa infolge von Eintreten von Magnesiumsulfat in den Kreislauf) ansehen, als ihm die von v. Cyon beliebte Deutung geben. Im Versuche 11 auf Tabelle IX (S. 181 a. a. O.) erzeugt bei einem thyreoidektomierten Kaninchen eine Depressorreizung mit 200 Stromstärken eine Drucksenkung von 40 mm Hg zu Anfang des Versuches; 10 Minuten nach Einspritzung von 5 ccm Jodothyrinlösung erzeugt dieselbe Reizung eine Drucksenkung von 54 mm Hg; 35 Minuten nach einer zweiten Injektion von Jodothyrin mufs die Stromstärke auf 300 gehoben werden, um eine Drucksenkung von 50 zu erzielen; schliefslich mufs eine Stromstärke von 400 bis 500 angewandt werden, um den Druck bei Depressorreizung

um 20 mm Hg zu mindern. Also ist nur ein einzigesmal in diesem Versuche eventuell eine Erregbarkeitssteigerung des Depressors anzuerkennen; technisch erfährt aber dieser Versuch dadurch eine Trübung, dafs anfänglich eine Stromstärke von 200 eine Drucksenkung von 40 mm Hg, später aber, trotz mehrfacher Jodothyrininjektion, eine Stromstärke von 400—500 sehr viel weniger zu leisten vermochte. In Tabelle XIII (S. 196 a. a. O.) schliefslich wird bei einem thyreoidektomierten Kaninchen vor der Jodothyrininjektion kein Effekt durch Depressorreizung mit 200 und 300 Stromstärken erzielt. Erst nach einer zweimaligen Injektion von Jodothyrin sinkt durch eine Depressorreizung von 400 Stromstärken der Blutdruck um 38 mm Hg. Auch dieser Versuch ermangelt der Beweiskraft.

Die Analyse der v. Cyonschen Versuche hat ergeben, dafs aus denselben keineswegs mit Sicherheit die Erhöhung der Erregbarkeit des N. depressor durch Jodothyrin hervorgeht. Es ist also sehr wohl möglich, dafs wir ebenso wie andere Autoren diese nicht finden konnten, weil sie eben nicht existiert und auch in v. Cyons Versuchen nicht existierte. Diese Kritik war notwendig, nachdem eine verbesserte Methodik gelehrt hat, dafs ein strengerer Mafsstab an die Versuchsanordnung gelegt werden mufs, als v. Cyon getan hat, und weil durch die Kritik die Bahn frei gemacht wird für den weiteren Fortschritt in der Frage. Wenn wir auch uns nicht den Schlufsfolgerungen v. Cyons anschliefsen können, so bleibt doch sein Verdienst ungeschmälert, neue, rein experimentelle Wege der Erforschung der Drüsen mit innerer Sekretion erschlossen zu haben. Wir wollen auch die Akten über das Jodothyrin nicht für ganz abgeschlossen erachten; vielleicht bietet sich uns eine andere Gelegenheit, erneut auf dieselben zurückzukommen. Alle etwaigen Eigenschaften des Jodothyrin zu überprüfen, lag nicht im Plane unserer Arbeit. Es war uns darum zu tun, die Effekte der Reizung der Schilddrüsennerven aufzudecken und auf diese neue Weise die physiologische innere Sekretion zu verfolgen. Im Augenblicke konnten wir um so eher auf das vielleicht wenig aussichtsreiche Studium des Jodothyrins verzichten, als wir

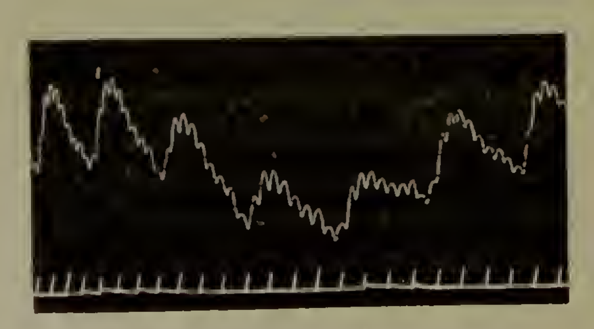
unsere eigenen Befunde durch die Wirkungen des Schilddrüsenextraktes selbst verifiziert haben.

Verwandt wurden zwei Präparate von Schilddrüsensubstanz, deren klinische Wirksamkeit erprobt ist, nämlich Haafs Thyraden und die Schilddrüsentabletten von Borrough, Welcombe & Co. 1 g von ersterem Präparat entsprechen 2 g trockener Schilddrüsensubstanz und eine Tablette des letzteren ist gleich 0,374 g trockener Schilddrüsensubstanz. Von den beiden Präparaten erwies sich uns das englische als das wirksamere. Zur Injektion wurden diese Präparate dadurch vorbereitet, dafs sie mit einer schwach alkalischen Lösung digeriert, verrieben und dann filtriert wurden.

Die Injektion dieser Extrakte hatte weder auf den Blutdruck noch auf die Pulszahl irgendeine sichtbare Wirkung, wenigstens nicht beim Kaninchen. Katzen und Hunde wurden nicht auf die Wirkung des Extraktes geprüft. Hingegen ergab die Untersuchung der Erregbarkeit des N. depressor und der Wirksamkeit von Adrenalin vor und nach der Injektion in deutlicher Weise Unterschiede. Die Erscheinungen nach der Injektion lagen genau in derselben Richtung wie diejenigen nach Reizung der Schilddrüsennerven.

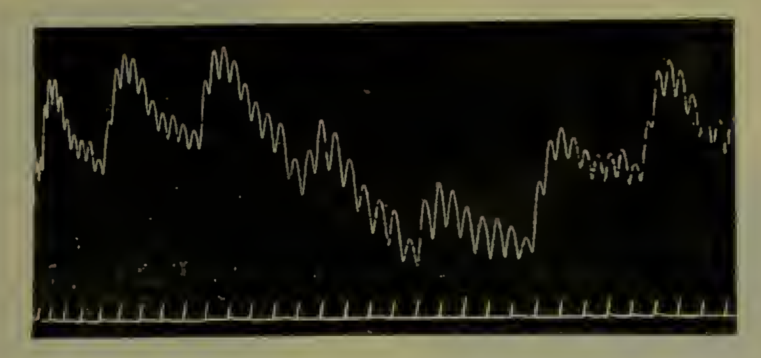
Recht anschaulich wird der Einflufs der Injektion von Schilddrüsenextrakt auf die Erregbarkeit des N. depressor durch nachfolgende typische Kurvenreihe (Kurven 16a und b) wiedergegeben.

Kurve 16a. Versuch vom 18. Juli.



Depressorreizung im Anfang des Versuches.

Kurve 16b. Versuch vom 18. Juli.



Depressorreizung nach Injektion von Schilddrüsenextrakt.

Kurve 16a ist die Blutdrucksenkung bei Depressorreizung vor der Injektion, Kurve 16b nach der Injektion. Zwei Unterschiede sind deutlich, erstens dafs in b unter sonst gleichen Bedingungen die Drucksenkung tiefer ist und zweitens, dafs die einzelnen Pulse höher sind und die Frequenz derselben geringer. Hieraus geht hervor, dafs auch die reflektorische Wirkung des Depressor auf die Vagi eine gröfsere geworden ist.

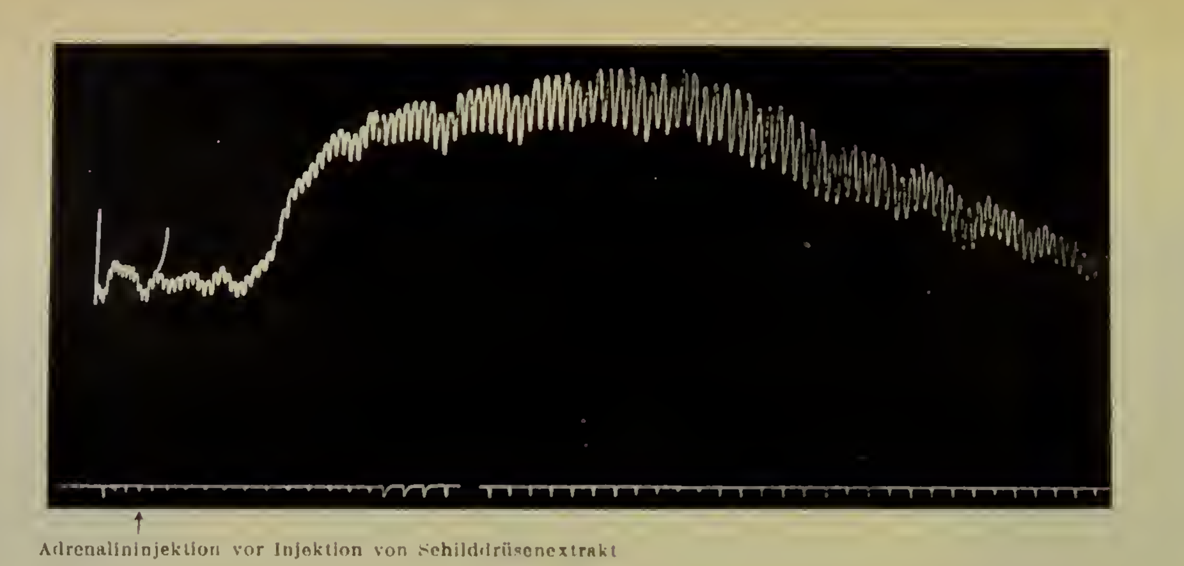
Auch der Einflufs des Schilddrüsenextraktes auf die Wirksamkeit des Adrenalin mag durch ein charakteristisches Kurvenbeispiel erläutert werden. Selbstverständlich waren zur Prüfung der Adrenalinwirksamkeit vorher die beiden N. depressores durchschnitten. Kurve 17a ist die Blutdruckkurve vor, 17b nach Injektion von Schilddrüsenextrakt.

(Siehe Kurven 17a und b auf S. 154.)

Es ist ersichtlich, dafs nach der Injektion von Schilddrüsenextrakt die Wirksamkeit des Adrenalin verstärkt ist, indem der Blutdruck mehr gesteigert wird und die Dauer der Druckerhöhung merklich verlängert ist.

Einige Einzelheiten der Versuche werden sich aus den Beispielen der nachfolgenden Versuchsprotokolle ergeben. Allgemein sei bemerkt, dafs die Reizdauer des N. depressor stets 10 Sekunden betrug.

Kurve 17 a. Versuch vom 22. Juli.



Adrenalininjektion vor Injektion von Schilddrüsenextrakt

Kurve 17 b. Versuch vom 22. Juli.

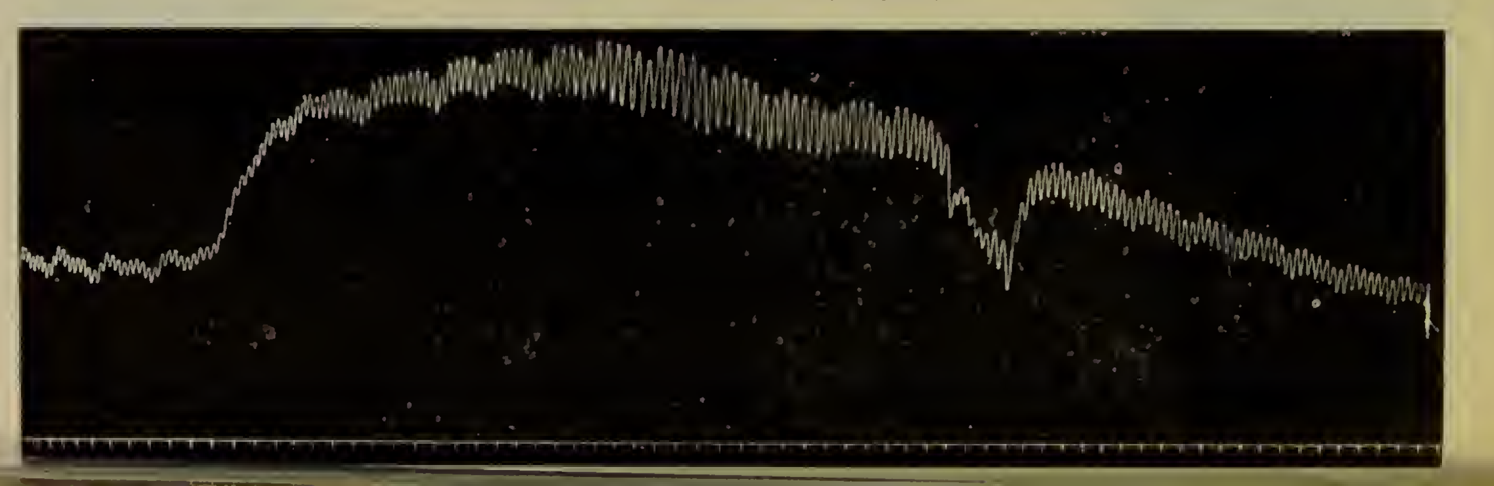


Tabelle XXV.

Versuch vom 18. Juli.

Nr. 101		Nr. 102		Nr. 103	
		Injektion von 2 ccm Thyreoideaextrakt (2 Tabl. in 20 ccm gelöst)		Injektion von 4 ccm Thyreoideaextrakt	
Reizung des N. depressor Str. ohne Kern	Blutdrucksenkung in mm Hg	Reizung des N. depressor Str. ohne Kern	Blutdrucksenkung in mm Hg	Reizung des N. depressor Str. ohne Kern	Blutdrucksenkung in mm Hg
30	32	30	38 nach 1′	30	45 nach 1′
30	35	30	44 » 4′	30	52 » 4′
		30	40 » 7′	30	44 » 11′
				30	34 » 22′

Nr.	Adrenalininjektion		Blutdrucksteigerung in mm Hg	Injektion von 4 ccm Thyreoideaextrakt 7′ später		
				Adrenalininjektion		Blutdrucksteigerung in mm Hg
	Menge in ccm	Dauer in Sek.		Menge in ccm	Dauer in Sek.	
104	1,6	29	35	1,6	35	44

Tabelle XXVI.

Versuch vom 25. Juli. Kaninchen. Morphium-Äthernarkose.

Nr. 105				Nr. 106	
		Injektion von 4 ccm Thyreoideaextrakt (3 Tabl. in 18 ccm Lösung)		Injektion von 6 ccm Thyreoideaextrakt	
Reizung des N. depressor Stromstärke	Blutdrucksenkung in mm Hg	Reizung des N. depressor Stromstärke	Blutdrucksenkung in mm Hg	Reizung des N. depressor Stromstärke	Blutdrucksenkung in mm Hg
80	10	80	12	80	18
80	10	»	14	»	18
		»	16	»	20
		»	18	12′ später	
		»	14	80	14

Tabelle XXVII.

Versuch vom 22. Juli. Kaninchen. Morphium-Äthernarkose.

Nr.	Reizung des N. depressor Stromstärke	Blutdruck-senkung in mm Hg	Injektion von 4 ccm Thyreoidea-extrakt (3 Tabletten in 20 ccm Lösung) Reizung des N. depressor Stromstärke	Blutdruck-senkung in mm Hg
107	30	0	30	12
	50	10	30	12
	100	24		

Nr. 108 Adrenalin-injektion Menge in ccm	Dauer in Sek.	Zeit	Blutdruck-senkung in mm Hg	Nr. 109 Adrenalin-injektion Menge in ccm	Dauer in Sek.	Zeit	Blutdruck-steigerung in mm Hg
0,7	17	—	46	0,7	16	11 h 4′	44
Injektion von 2 ccm Thyreoidea-extrakt				Injektion von 6 ccm Thyreoidea-extrakt			
0,7	17	—	50	0,7	18	11 h 8′	48
				›	16	11 › 12′	54
				›	17	11 › 18	60
				›	17	11 › 32′	54
				›	16	11 › 38′	44

Aus allen vorstehenden Versuchen geht hervor, dafs nach der Injektion von Schilddrüsenextrakt die Erregbarkeit des N. depressor und die Wirksamkeit von Adrenalin erhöht ist. Die Art und Weise, wie dies geschieht, hat ihre Eigenheiten, und daher mufsten auch die Versuche ein klein wenig in ihrer Anordnung gegenüber den früheren variiert werden. Prinzipiell ist aber der Unterschied nicht. Die Eigenheit besteht wesentlich darin, dafs die Wirkung nicht momentan in voller Höhe eintritt, sondern allmählich, und allmählich wieder abklingt. Im Versuch Tabelle XXV handelt es sich um einen hocherregbaren N. depressor. Schon mit 30 Stromstärken ohne Kern, also mit einem sehr viel schwächeren Reiz als je zuvor, wurde eine Drucksenkung von

32—35 mm Hg erzielt (Nr. 101). Die erste Injektion von Schilddrüsenextrakt erhöht die Erregbarkeit des Depressors derart, dafs die Drucksenkung nach 4 Minuten 44 mm Hg beträgt (Nr. 102). Eine zweite Injektion bewirkt, dafs nach wiederum 4 Minuten auf Depressorreizung der Blutdruck sogar um 52 mm Hg sinkt; nach 22 Minuten ist aber die anfängliche Erregbarkeit wiederhergestellt (Nr. 103). Aus Nr. 104 ergibt sich, dafs 7 Minuten nach Injektion von 4 ccm Schilddrüsenextrakt eine Adrenalininjektion, die 6 Sekunden länger dauerte als die voraufgehende, trotz dieses ungünstigen Umstandes den Blutdruck um 9 mm Hg mehr hob. Tabelle XXVI zeigt für die Depressorerregbarkeit ganz analoge Verhältnisse, wenngleich die Gröfse der Steigerung der Depressorerregbarkeit nicht ganz so grofs wie in den Versuchsnummern 102 u. 103 ist. In Nr. 107 (Tabelle XXVII) zeigt sich der Erfolg des Schilddrüsenextraktes in der Weise, dafs vor der Injektion eine Reizung des N. depressor mit 30 Stromstärken gar nichts, eine solche mit 50 Stromstärken eine Drucksenkung von 10 mm Hg ergab. Nach der Injektion von Schilddrüsenextrakt ergab schon eine Reizung mit 30 Stromstärken, zweimal wiederholt, eine Drucksenkung von 12 mm Hg. Wesentlicher ist in diesem letzten Versuche die Steigerung der Wirksamkeit des Adrenalin durch das Schilddrüsenextrakt. Schon in Nr. 108 tritt sie zum Vorschein, aber am ausgeprägtesten in Versuchsnummer 109. Zu Beginn bewirken 0,7 ccm Adrenalin eine Druckerhöhung von 44 mm Hg. Nach Injektion von Schilddrüsenextrakt stieg die Wirksamkeit von Adrenalin derart, dafs dieselbe Adrenalindosis erst 54 mm Hg, dann 14 Minuten nach der Injektion 60 mm Hg Drucksteigerung hervorrief, 34 Minuten nach der Injektion war dann die alte Wirksamkeit des Adrenalin wieder erreicht.

Es hat sich also gezeigt, dafs die Injektion von Schilddrüsenextrakt ganz ähnliche Symptome hinsichtlich der Erregbarkeit des N. depressor und der Wirksamkeit von Adrenalin zur Folge hat wie die Reizung der Schilddrüsennerven, der N. laryngei. Hiermit ist nun schliefslich auch der synthetische Beweis dafür erbracht, dafs wir es bei der Reizung der Schild-

drüsennerven mit den Folgeerscheinungen einer durch Nervenreiz hervorgerufenen inneren Sekretion der Schilddrüse zu tun hatten. Die wirksame Substanz, die tatsächlich als ein inneres Sekret von der Schilddrüse an den Organismus abgegeben wird, ist auch in den Extrakten vorhanden, die man aus verschiedenen Präparaten von Schilddrüsensubstanz erhalten kann. Es scheint, dafs Jodothyrin nicht das wirksame Agens dabei ist. Die quantitativen Unterschiede, welche zwischen den Erfolgen der Reizung der Schilddrüsennerven und der Injektion von Schilddrüsenextrakten beobachtet werden, dürften darauf zurückzuführen sein, dafs man im letzteren Falle ein Gemisch unbekannter und nicht dosierbarer Stoffe mit ganz verschiedenen Funktionen injiziert.

Bemerkungen über die Erregbarkeitsverhältnisse des Sympathikus.

Die Erregbarkeitsverhältnisse des Sympathikus haben wir auch in den Kreis unserer Untersuchungen mit einbezogen. An dieser Stelle kann nur eine kurze vorläufige Mitteilung hierüber gemacht werden. Wir hatten geprüft, ob bei Reizung der N. laryngei etwa die Erregbarkeit des Halssympathikus sich ändere. Es fand sich in sehr zahlreichen Versuchen, dafs nach einer Reizung der N. laryngei inf. eine viel geringere Stromstärke benötigt wurde zur Pupillenerweiterung als vorher. Eine kurze Zeit lang blieb die erhöhte Erregbarkeit, um dann wieder abzuklingen. Eine neue Reizung der N. laryngei inf. rief von neuem die Erregbarkeitssteigerung des Halssympathikus, gemessen an der Pupillenerweiterung, hervor. Es zeigte sich aber, dafs diese Erregbarkeitsänderung nichts mit der Schilddrüse zu tun hatte, denn sie blieb erhalten, nachdem die Schilddrüse exstirpiert worden war. Auch mit der Thymus bestand kein Zusammenhang; denn die Entfernung der Thymus änderte nichts an der Erscheinung. Bemerkenswert war auch, dafs die Reizung der N. laryngei sup. ganz wirkungslos war. Stromschleifen von den N. laryngei inf. auf den Halssympathikus wurden sorgsam ausgeschlossen. Vorläufig ist das ganze Phänomen nur vergleichsweise in methodischer Beziehung interessant, durch seinen Unter-

schied von den früheren in nachweislich sicheren Beziehungen zu der Schilddrüse stehenden Beobachtungen. Im übrigen harrt es noch der Aufklärung, die späterer Untersuchung vorbehalten bleiben mufs.

Zusammenfassende Betrachtungen und Ausblicke.

Durch die Versuche, über welche in dieser Arbeit berichtet wurde, ist der Beweis geliefert worden, dafs die N. laryngei echte sekretorische Fasern für die Schilddrüse enthalten und dafs deren Reizung zur Bildung eines inneren Sekretes führt. Das innere Sekret wurde experimentell an zwei Wirkungen erkannt, an der Erhöhung der Erregbarkeit des N. depressor und an der Steigerung der Wirksamkeit des Adrenalins auf den Blutdruck. Dafs diese Wirkungen tatsächlich darauf beruhen, dafs die Schilddrüse auf Nervenreiz an den Organismus einen Stoff abgibt, wurde dadurch zur Sicherheit erhoben, dafs Extrakte von Schilddrüsen die gleichen Wirkungen auszuüben vermochten und dadurch, dafs die Exstirpation der Schilddrüse das Eintreten dieser Wirkungen aufhob. Diese hier kurz zusammengefafsten Tatsachen regen dazu an, einige Betrachtungen über die Bedeutung derselben anzustellen. Die allgemeine Annahme, dafs die Schilddrüse ein Organ mit echter innerer Sekretion sei, ist zum ersten Male durch diese Tatsachen wirklich bewiesen, so dafs jetzt die Schilddrüse in dieser Beziehung der Nebenniere gleichwertig geworden ist. Darüber hinaus ist zugleich festgestellt worden, dafs die Schilddrüse ebenso vom Nervensystem abhängig ist wie echte Drüsen vom Typus der Speicheldrüse. Für die Pathologie dürfte diese Tatsache von besonderem Interesse sein. Denn es existiert jetzt eine experimentelle Grundlage für die auf vielfacher Beobachtung sich stützende Annahme, dafs auf nervösem Wege die Schilddrüse zu einer gesteigerten Tätigkeit veranlafst werden könne. Ob diese physiologische Tatsache genügt, um die Entstehung des Morbus Basedowii zurückzuführen auf andauernde nervöse Reizung und Hypersekretion der Schilddrüse, ist Sache der Pathologen zu entscheiden, weil es nicht ausgeschlossen ist, dafs noch andere Momente hinzu-

kommen, die aufserhalb des Bereiches der physiologischen Beobachtung liegen. Hingegen erfährt die Auffassung des Internisten, z. B. Sahlis, von dem nervösen Ursprung des Morbus Basedowii und diejenige des Chirurgen, der in Kochers grofsen Erfolgen durch Exstirpation von Schilddrüsenteilen bei Morbus Basedowii eine starke Stütze der Hypersekretionstheorie von Möbius erblickt, offenkundig eine Art von Versöhnung. Beide Auffassungen können im Lichte der von uns gefundenen Tatsachen einträchtig nebeneinander bestehen.

Den Physiologen interessiert mehr die Frage, ob die Schilddrüse etwa allein auf nervösem Wege zur Sekretion veranlafst wird, oder ob der andere Weg der Erregung von Drüsen, vermittelst der »Hormonen« auch von der Natur benutzt wird. Bis vor kurzem neigte sich wohl die allgemeine Auffassung der Ansicht zu, dafs auf dem Blutwege der Schilddrüse wie anderen Drüsen mit äufserer und innerer Sekretion die Impulse zur Absonderung zuflössen. Diese Ansicht wird auch weiter noch als eine berechtigte anerkannt werden müssen, aber es fehlt noch die Kenntnis des »Hormon« für die Schilddrüse, während die nervöse Beeinflussung experimentell bewiesen ist.

Die Symptome, an denen die innere Sekretion der Schilddrüse erkannt wurde, bieten auch einiges Interesse. Das erste, was einigermafsen auffällt, ist ein gewisser Antagonismus in den beiden Wirkungen des inneren Sekretes, der Erhöhung der Erregbarkeit des N. depressor und der Steigerung der Wirksamkeit des Adrenalin. Die eine Wirkung tendiert den Blutdruck zu erniedrigen, die andere ihn zu erhöhen. Da wir beide Tatsachen gesichert haben und insbesondere zeigen konnten, dafs innerhalb unserer Versuchsbedingungen die Steigerung der Wirksamkeit des Adrenalins bei Erhaltensein der N. depressores nicht rein zum Ausdruck gelangen konnte, darf behauptet werden, dafs hier eiu beachtenswerter Regulationsmechanismns des Organismus zutage tritt. Wo keine Notwendigkeit vorliegt, also wohl auch die Bedingungen fehlen, um der einen oder der anderen Wirkung zum Siege zu verhelfen, besteht die Einrichtung, dafs die entgegengesetzten Effekte sich gerade aufheben können. Der-

artige Schutzeinrichtungen treffen wir mannigfache im Körper an, wie beispielsweise die antagonistischen Nerven solche sind, deren entgegengesetzt gerichteten Kräfte unter gewissen Bedingungen sich das Gleichgewicht halten können. Erst wo eine Notwendigkeit eintritt, dafs die eine Funktion die andere im Interesse des Gesamtorganismus überwiege, werden sich die Bedingungen hierfür einstellen; also wird es sich auch mit der antagonistischen Wirkung des Schilddrüsensekretes verhalten. Das Versagen solcher gegenseitig sich das Gleichgewicht haltender Kräfte mag eine sehr zu würdigende Quelle für Störungen im Organismus sein, die bisher auf andere Ursachen zurückgeführt wurden. Für die rein physiologische Forschung mögen manche wertvolle Schutzeinrichtungen ein Hemmnis der Erkenntnis sein, so lange es an Fingerzeigen für ihre Existenz fehlt. Es ist ja auch teilweise dem Zufall zu verdanken, dafs wir wegen der schon im Anfang unserer Untersuchungen beobachteten Wirkungen des Schilddrüsensekretes auf den N. depressor den Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Adrenalin aufzuklären imstande waren.

Es fragt sich, wie bei erhaltenem Depressor der Nichteintritt der Adrenalinverstärkung zustandekommend gedacht werden kann. Man mufs sich vorstellen, dafs tonisch an der Stelle der Endausbreitung des N. depressor, welche von Tschermak und Köster näher untersucht wurde, der N. depressor erregt wird. Wenn nun experimentell ein Ergufs von Schilddrüsensekret hervorgerufen wird, bei gleichzeitiger Injektion von Adrenalin, so tritt — bei Einhaltung unserer Versuchsbedingungen — keine Steigerung der Wirksamkeit des letzteren ein, weil die Wirksamkeit der normalen Reize des N. depressor auch gesteigert wird. Sobald die N. depressores durchschnitten sind, sind die Reize des N. depressor und was damit zusammenhängt, ausgeschaltet, und die Verstärkung des Adrenalins durch das Schilddrüsensekret macht sich geltend. Es ist hoffentlich durch die hier gegebene Darstellung klar geworden, dafs keineswegs behauptet wird, dafs jederzeit die soeben behandelten antagonistischen Mechanismen im Gleichgewicht sein müssen.

Welche Bedeutung die Erregbarkeitssteigerung des N. depressor für den Organismus besitzt, ist in den früher zitierten Arbeiten von v. Cyon ausführlich erörtert und wohl allgemein durch dieselben bekannt geworden. Daher sei hier nur die Aufmerksamkeit auf die Wirksamkeitssteigerung des Adrenalins durch das Schilddrüsensekret gelenkt. Der von Falta und seinen Mitarbeitern gebrauchte, aus Stoffwechselvorgängen abgeleitete Ausdruck der Förderung von Schilddrüse und Nebenniere ist hier sensu strictiori anwendbar. Die von uns untersuchte Adrenalinwirkung ist eine neuro-muskuläre und, wenn wir auch nicht den intimen Mechanismus des neuro-muskulären Apparates kennen, ist er doch derjenige Apparat, bei dem wir am meisten von Erregung und Hemmung, beziehentlich Förderung und Hemmung wissen. Auf diesem experimentell sicheren Fundament sollten sich, wenn wirklich Beziehungen der Förderung und Hemmung zwischen den einzelnen Drüsen mit innerer Sekretion bestehen, am einfachsten die Grundbegriffe der Wechselwirkung aufbauen lassen. Die Bestrebungen, diese dann auf kompliziertere Stoffwechselvorgänge zu übertragen, werden davon nur Vorteil haben, vielleicht allerdings auch den, diese Begriffe durch präzisere, dem chemischen Geschehen mehr angepafste zu ersetzen. Dafs gerade die Adrenalinwirkung durch das innere Sekret der Schilddrüse verstärkt wird, läfst bei dem jetzigen Stande unserer durch Langley und Elliot begründeten Auffassung von der Wirkungsweise des Adrenalins den Gedanken sehr naheliegend erscheinen, dafs das Sekret der Schilddrüse dort zu fördern vermöge, wo der Sympathicus angreife. Anders ausgedrückt könnte man auch sagen, dafs das Sekret der Schilddrüse eine die sympathischen Erregungen verstärkende sei. Ob man tatsächlich diese Verallgemeinerung machen darf, wird Sache der zukünftigen experimentellen Forschung sein. Unsere bisherigen eigenen Erfahrungen am Halssympathikus sind vorläufig dieser Verallgemeinerung nicht günstig. Immerhin ist zu bemerken, dafs die Pathologie Schilddrüse und sympathisches System mit Vorliebe verknüpft sein läfst, indem der Morbus Basedowii zurückgeführt wird auf eine Hypersekretion der Schilddrüse, die das

sympathische System in einer dauernden Erregung hält. Auch ist die Meinung ausgesprochen worden, dafs die Symptome des Morbus Basedowii zum Teil herrühren von einer Beeinflussung der Nebenniere, so dafs diese mehr Adrenalin produziere. Es ist auch von mehreren Autoren direkt angegeben worden, dafs im Blute von an Morbus Basedowii Erkrankten ein stärkerer Adrenalingehalt nachweisbar sei. Nun gibt unser Nachweis, dafs das Sekret der Schilddrüse die Wirksamkeit des Adrenalin erhöhe, eine experimentelle Grundlage für die Anschauung, dafs bei Hypersekretionszuständen der Schilddrüse, folglich bei Morbus Basedowii, die Nebenniere beeinflufst werde. Allerdings bezieht sich diese Erkenntnis darauf, dafs die Wirksamkeit des Adrenalin, d. h. die Empfindlichkeit der Gewebe für dasselbe erhöht ist. Mit dieser Lehre von der Empfindlichkeitssteigerung der Gewebe für Adrenalin befinden wir uns auf dem Boden analoger physiologischer Erfahrungen, indem beispielsweise durch Entnervung, oder, nach O. Löwis jüngsten Beobachtungen, durch Kokain die Wirksamkeit des Adrenalins erhöht wird. Im Effekt kommt es wohl auf dasselbe heraus, ob mehr Adrenalin gebildet oder die Wirkungsstärke des vorhandenen Adrenalins gesteigert wird. Es werden daher berechtigterweise einzelne Symptome des Morbus Basedowii auf das Sekret der Nebenniere bezogen werden können. Ob unter pathologischen Zuständen eine Vermehrung der Sekretion der Nebenniere zustande kommt, mufs durch eigene Untersuchung entschieden werden. Es bleibt noch ein Punkt übrig, der auf dem Wege der Analogie dafür zu sprechen scheint, dafs die Schilddrüse und die Nebenniere in Beziehung zueinander stehen können. Die Nerven der Schilddrüse sind nach den Befunden von Wiener sympathischen Ursprungs. Da nun Adrenalin und Gewebe mit sympathischer Innervation nachweislich in engem funktionellen Zusammenhange stehen, mag das auch für die Nebenniere und die Schilddrüse gelten.

Die beiden Erscheinungen, an denen wir das Eintreten einer Schilddrüsensekretion erkannten, können nicht die einzigen Leistungen des Schilddrüsensekretes sein. Welches die anderen sind, mufs ebenso wie die Frage nach der Natur der wirksamen

Substanz künftiger Forschung überwiesen werden. Die eigenartigen Stoffwechselbeeinflussungen der Schilddrüse verdienen in erster Linie daraufhin geprüft zu werden, inwiefern sie Ausflufs einer echten inneren Sekretion seien. Dabei wird sich auch Gelegenheit geben, erneut auf das Jodothyrin zurückzukommen. Denn es scheint, dafs in bezug auf die Beeinflussung des Stoffwechsels Schilddrüsenextrakt und Jodothyrin sich sehr ähnlich zueinander verhalten. Da aber eine grofse Reihe neuer biologischer Erfahrungen, denen sich unsere eigenen Beobachtungen anschliefsen, gegen die Bedeutung des Jodothyrin als eines physiologischen Sekretionsproduktes der Schilddrüse sprechen, bedürfen die Stoffwechselversuche einer nochmaligen genau vergleichenden Überprüfung.

Der Nachweis, dafs die innere Sekretion der Schilddrüse unter dem Einflusse von Nerven steht, gestattet Ausblicke für andere Drüsen mit innerer Sekretion, vornehmlich für die Nebenniere und das Pankreas. Beide Organe sind reichlich mit Nerven versehen und insbesondere die Nebenniere, welche ja ein Sekret mit rascher und oft wohl momentan benötigter Wirkung liefert, dürfte aus diesen physiologischen Gründen der Herrschaft des Nervensystems unterstehen.[1]) Die Erforschung der Innervation der Nebenniere und des Pankreas als Organe mit innerer Sekretion sollen demnächst in Angriff genommen werden, wobei vorerst eine Reihe technischer Schwierigkeiten zu überwinden sein werden, ganz abgesehen davon, dafs geeignete Reaktionen, wie wir sie bei der Schilddrüse benutzt haben, erst ausprobiert werden müssen.

Der Übersichtlichkeit halber resumieren wir kurz die Haupttatsachen dieser Arbeit.

1. Die Schilddrüse liefert ein inneres Sekret, welches 1. die Erregbarkeit des N. depressor steigert, 2. die Wirksamkeit des Adrenalin auf den Blutdruck erhöht.

1) Anmerkung bei der Korrektur. Hierüber liegen in der Literatur schon einzelne Angaben vor. Ich werde demnächst bei Bericht meiner Versuche über die Nebenniereninnervation auf dieselben eingehen. L. A.

2. Die Schilddrüse bildet dieses Sekret unter dem Einflusse von Nerven; die sekretorischen Nerven sind in den N. laryngei sup. enthalten, teils auch in den N. laryngei inf.
3. Diese Tatsachen liefsen sich dadurch demonstrieren, dafs unter sonst genau gleichen Versuchsbedingungen eine Reizung des N. depressor oder eine intravenöse Adrenalininjektion während der Reizung der Schilddrüsennerven wirksamer war als kurz vorher ohne dieselbe.
4. Dafs diese beiden Erscheinungen, Erhöhung der Depressorerregbarkeit und der Wirksamkeit des Adrenalins, tatsächlich von einer inneren Sekretion der Schilddrüse und nicht etwa von begleitenden Nebenumständen bei der Nervenreizung abhingen, liefs sich dadurch streng beweisen, dafs Exstirpation der Schilddrüse dieselben zum Fortfall brachte, und dafs anderseits die intravenöse Injektion von Extrakten aus Schilddrüsensubstanz genau so wirkte wie die Reizung der Schilddrüsennerven.
5. Aus der letzten Tatsache folgt, dafs in Extrakten von Schilddrüsensubstanz der wirksame Stoff enthalten ist, der auch von der Schilddrüse als inneres Sekret an den Organismus abgegeben wird.
6. Jodothyrin war nicht imstande, die genannten Erscheinungen hervorzurufen. Dies und andere neuere Tatsachen sprechen dagegen, dafs das Jodothyrin das physiologische Sekretionsprodukt der Schilddrüse sei.
7. Die gröfsere Erhöhung des Blutdruckes durch Adrenalin während Reizung des Schilddrüsennerven kommt nicht oder nicht gut zum Ausdrucke, solange nicht die N. depressores durchschnitten sind. Hierin offenbart sich ein physiologischer Regulationsmechanismus, der dahin tendiert, dafs entgegengesetzt gerichtete Wirkungen sich aufheben, wo kein Bedürfnis für eine einseitige Bevorzugung vorliegt.

8. Das Schilddrüsensekret und Extrakte aus Schilddrüsen haben unter physiologischen Bedingungen keine erkennbare Wirkung auf Blutdruck und Pulszahl. Erst die Anwendung geeigneter physiologischer Reaktionen läfst die Leistungen des Schilddrüsensekretes erkennbar werden.
9. Die gefundenen Tatsachen dienen dazu, ein Licht auf die Beobachtungen der Pathologie zu werfen, insbesondere sprechen sie dafür, dafs der Morbus Basedowii, insofern derselbe auf einer Hypersekretion der Schilddrüse beruht, durch das Nervensystem beeinflusst sein kann, dafs ferner die Verkleinerung der Drüse auf operativem Wege, eben weil sie mit Sicherheit ein inneres Sekret im Überflusse liefert, rationell sei, schliefslich dafs eine nahe Beziehung zwischen Schilddrüse und Nebenniere besteht. Da an der Blutdruckwirkung nachgewiesen wurde, dafs das Schilddrüsensekret die Wirksamkeit des Adrenalins fördert, ist eine experimentelle Grundlage mehr dafür gegeben, dafs die Symptome des Morbus Basedowii zum Teil von der Nebenniere beziehentlich von stärkerer Erregung sympathisch innervierter Gewebe herrühren.
10. Die gefundenen Tatsachen liefern Ausblicke für die experimentelle Bearbeitung anderer Drüsen mit innerer Sekretion, insbesondere Nebenniere und Pankreas.
